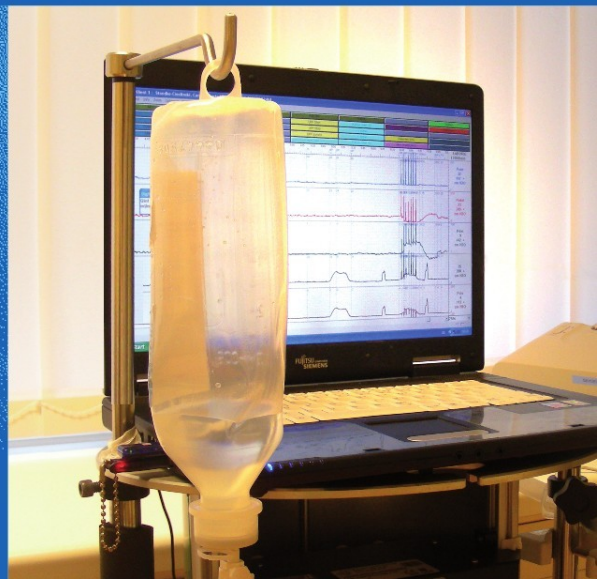


Schultz-Lampel
Goepel
Haferkamp



Urodynamik

3. Auflage

Akademie der
Deutschen Urologen



Daniela Schultz-Lampel

Mark Goepel

Axel Haferkamp

Urodynamik

3., vollständig überarbeitete Auflage

Daniela Schultz-Lampel
Mark Goepel
Axel Haferkamp

Urodynamik

3., vollständig überarbeitete Auflage

Mit 209 Abbildungen

Prof. Dr. med. Daniela Schultz-Lampel
Klinik für Urologie
Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen
Röntgenstr. 20
78054 Villingen-Schwenningen

Prof. Dr. med. M. Goepel
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum Niederberg
Robert-Koch-Str. 2
42549 Velbert

Prof. Dr. med. Axel Haferkamp
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

ISBN-13 978-3-642-13015-1 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin
Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Peter L. Bergmann, Dr. Sabine Hoeschele
Projektmanagement: Ina Conrad
Zeichnungen: W. W. Hanns, Gundelfingen
Lektorat: U. Illig, Gauting
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Satz: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

SPIN: 80013456

Gedruckt auf säurefreiem Papier 16/2111 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort zur 3. Auflage

Der Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau als Organ der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Akademie der Deutschen Urologen hat sich erneut zusammengefunden, um eine Neuauflage des vorliegenden Lehrbuches »Urodynamik« zu erstellen. Alle Kapitel der 2. Auflage wurden, teilweise durch neue Autorengruppen, komplett überarbeitet und dem neuesten Stand der Wissenschaft angepasst. Zusätzliche Kapitel ergänzen den Umfang der 2. Auflage um aktuelle und neue Aspekte des Arbeitsgebietes Urologische Funktionsdiagnostik.

Die Erstautoren der einzelnen Kapitel spiegeln die aktuelle Zusammensetzung des Arbeitskreises wider. Die Herausgeber der 3. Auflage repräsentieren den Vorstand des Arbeitskreises. In diesem Zusammenhang dankt der Arbeitskreis den bisherigen Herausgebern Prof. Dr. Hans Palmtag und Prim. Univ.-Doz. Dr. Helmut Heidler für die langjährige gute Zusammenarbeit und den immensen Einsatz bei der Herausgabe der ersten und zweiten Auflage des gemeinsamen Lehrbuches.

Wir wünschen uns, dass die hier vorgelegte 3. Auflage das Standardlehrbuch auf dem Gebiet der Urologischen Funktionsdiagnostik im deutschsprachigen Raum bleibt und weiter dazu beiträgt, die pathophysiologischen Zusammenhänge der Funktionsstörungen des Harntraktes besser zu erkennen, zu verstehen und so auch kausal zu therapieren.

Die Herausgeber danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser 3. Auflage beigetragen haben. Besonderer Dank gilt dem Springer Medizin Verlag, dessen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter dieses Buch wieder nachhaltig unterstützt haben.

Die Herausgeber

Daniela Schultz-Lampel, Villingen-Schwenningen

Mark Goepel, Velbert

Axel Haferkamp, Frankfurt a.M.

Vorwort zur 2. Auflage

Mit der 2. Auflage kommt der Arbeitskreis *Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau* einer erfreulich großen Nachfrage des gemeinschaftlich erstellten Buches »Urodynamik« nach.

In dieser 2. Auflage haben dankenswerter Weise wieder alle Mitglieder dieses Arbeitskreises mitgearbeitet und alle Kapitel überarbeitet. In einer gemeinsamen internen Abstimmung wurden sowohl die Nomenklatur, als auch neue Daten mit aufgenommen. Zusätzlich wurden international standardisierte und validierte Fragebögen im Anhang abgedruckt. Es ist dem Verlag zu danken, dass in dieser 2. Auflage neue Abbildungen in Farbe mit aufgenommen werden konnten, außerdem eine nochmalige Qualitätsverbesserung dieser Abbildungen erreicht werden konnte.

Unverändert bleibt zu wünschen, dass dieses Buch »Urodynamik« weiter Standardwerk in der urologischen Diagnostik bleibt und einen Beitrag dazu leistet, das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge für Funktionsstörungen am unteren Harntrakt zu verbessern. Urodynamik stellt heute keine Subspezialität in der Urologie mehr dar, sondern ist fester elementarer Bestandteil der urologischen Routinediagnostik in Klinik und Praxis.

Für die erneute Mitarbeit aller Arbeitskreismitglieder dürfen sich die Herausgeber bedanken. Ganz besonders gilt dieser Dank aber auch dem Springer Verlag für die unverändert stets gute Kooperation und für die Bereitschaft, in dieser 2. Auflage weitere Qualitätsverbesserungen mit aufzunehmen.

Für den Arbeitskreis *Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau*

Die Herausgeber

H. Palmtag, Sindelfingen, M. Goepel, Velbert, H. Heidler, Linz

Vorwort zur 1. Auflage

Als es sich **der Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau** 1999 zur Aufgabe machte, ein Handbuch zu erstellen, das in Anpassung an internationale Standards (ICS, ICI) den derzeitigen Stand der Pathomorphologie, Pathophysiologie, der Diagnostik und Nomenklatur darstellen sollte, war nicht abzusehen, dass innerhalb der nächsten Jahre ganz neue Untersuchungstechniken und eine komplett neue ICS-Nomenklatur entwickelt werden sollten.

Durch diese Neuerungen verzögerte sich auch die Fertigstellung dieses Buches erheblich. In vielen Sitzungen wurde eine gemeinsame Abstimmung aller Kapitel mit dem Ziel vorgenommen, durch Expertengremien in allen Fragen einen Konsens zu erreichen und damit einen bestmöglichen Grad der »evidence« (EBM) zu schaffen. Obwohl unverändert ein Entwicklungsprozess in Fragen der Standardisierung der Untersuchungstechniken und der Nomenklatur stattfindet, so gibt dieses Buch doch den derzeit aktuellen Stand an Erkenntnissen und Nomenklatur wieder.

Mit diesem Buch verbindet der Arbeitskreis die Hoffnung, dass urodynamische Diagnostik und die davon abgeleiteten Therapiekonzepte sich im gesamten deutschsprachigen Raum verbessern lassen. Außerdem soll diese Informationsweitergabe die Vergleichbarkeit diagnostischer und therapeutischer Ergebnisse erleichtern. Nicht zuletzt soll durch die Standardisierung der Untersuchungstechniken, der Indikation und der Durchführung der diagnostischen Maßnahmen auch erreicht werden, dass urodynamische Diagnostik in die Diskussion und Verabschiedung der neu einzuführenden Abrechnungssysteme (DRG, EBM, GOÄ) aufgenommen und anerkannt wird. Urodynamik soll fester Bestandteil der urologischen Diagnostik werden, und zwar in Klinik und Praxis.

Dass urodynamische Diagnostik enorme Verbesserungen in der Behandlung verschiedenster urologischer Erkrankungen erreichen konnte, lässt sich am besten für das Gebiet der Neurourologie darstellen. Die urodynamisch gewonnenen Erkenntnisse über Pathophysiologie und Pathomorphologie und die daraus entwickelte Therapie haben die Lebenserwartung querschnittgelähmter Menschen denjenigen gleichgestellt, die keine urologische Funktionsstörung am unteren Harntrakt aufweisen.

Aber auch die Aufnahme der Urodynamik in die Behandlung älterer Patienten, in die Kinderurologie und in das umfassende Problem der Harninkontinenz konnte dazu beitragen, dass auf den verschiedensten Gebieten neue Therapiekonzepte erfolgreich umgesetzt wurden. Deshalb wird gerade diesen speziellen Fragestellungen ein großer Teil dieses Buches (Teil III: Spezielle Urodynamik) gewidmet. Hier werden Besonderheiten besprochen, die sich bei der Behandlung von Blasenfunktionsstörungen der Frau, des Mannes, des Kindes, bei neurogenen Störungen oder aber bei der Behandlung mittels Ersatzblase ergeben.

Es bleibt zu wünschen, dass dieses Buch zum urodynamischen Standardwerk der klinischen urologischen Diagnostik wird und einen Beitrag dazu leisten kann, dass ein besseres Verständnis vieler pathophysiologischer Zusammenhänge erreicht wird. Außerdem ist zu wünschen, dass dieses Manual eine breite Akzeptanz in der urologischen Routineurodynamik finden wird und damit ein wesentlicher Beitrag zur Qualitätssicherung geleistet werden kann.

Es ist sicher eine Besonderheit, dass alle Mitglieder eines Arbeitskreises der Fort- und Weiterbildungskommission der Deutschen Urologen sich in sehr intensiven Auseinandersetzungen dazu durchringen konnten, ein solches Werk zu erstellen. Die Herausgeber und insbesondere der Vorsitzende dieses Arbeitskreises möchten deshalb allen Arbeitskreismitgliedern für diese Unterstützung danken. Beson-

derer Dank gilt aber auch dem Springer-Verlag für die stets gute Kooperation und die schnelle und qualitativ exzellente Fertigstellung dieses Buches.

H. Palmtag

Vorsitzender des Arbeitskreises

Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen

1	Geschichte der Urodynamik	3
	<i>M. Goepel und B Schönberger †</i>	
2	Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes	11
	<i>P.M. Braun und K.-P. Jünemann</i>	
3	Pharmakologie des Harntraktes	17
	<i>C. Hampel und J.W. Thüroff</i>	
4	Funktionsstörungen des unteren Harntraktes	37
	<i>S. Schumacher und H. Heidler</i>	
5	Urodynamik der oberen Harnwege	53
	<i>S. Alloussi, C. Lang und C. Hampel</i>	

II Urodynamische Untersuchung

6	Grundlagen urodynamischer Messmethoden	71
	<i>W. Schaefer und R. Kirschner-Hermanns</i>	
7	Anamnese und Basisuntersuchungen	83
	<i>K.U. Laval und H. Palmtag</i>	
8	Uroflowmetrie	97
	<i>B. Schönberger† und S. Bross</i>	
9	Zystometrie	111
	<i>P.M. Braun und K.-P. Jünemann</i>	
10	Urethradruckprofil	115
	<i>S. Schumacher und H. Heidler</i>	
11	Messung des leak point pressure	123
	<i>K. Höfner</i>	
12	Druckflussmessung	129
	<i>K. Höfner</i>	
13	Videourodynamik	139
	<i>S. Alloussi, S.H. Alloussi und C. Hampel</i>	
14	Langzeiturodynamik	147
	<i>P.M. Braun und K.-P. Jünemann</i>	
15	Neurophysiologische Untersuchungen in der Neurourologie	151
	<i>G. Kiss und H. Madersbacher</i>	

16	Indikation zur urodynamischen Untersuchung	159
	<i>K. Höfner und C. Seif</i>	
17	Bildgebende Untersuchungen	167
	<i>M. Goepel und A. Haferkamp</i>	
III	Spezielle Urodynamik	
18	Spezielle Urodynamik der Frau	185
	<i>A. Haferkamp, H. Palmtag, H. Heidler und C. Pelekanos</i>	
19	Spezielle Urodynamik des Mannes	199
	<i>M. Oelke, R. Kirschner-Hermanns und K. Höfner</i>	
20	Postprostatektomieinkontinenz	225
	<i>W. Hübner</i>	
21	Urodynamik bei Blasenfunktionsstörungen des Kindes	229
	<i>D. Schultz-Lampel, M. Goepel und B. Schönberger</i>	
22	Spezielle Urodynamik beim alten Menschen	253
	<i>D. Schultz-Lampel, R. Kirschner-Hermanns und H. Madersbacher</i>	
23	Urodynamik bei neurogener Blasenfunktionsstörung	263
	<i>J. Pannek, H. Madersbacher, M. Stöhrer und B. Schönberger†</i>	
24	Urodynamik bei Blasenersatz	283
	<i>M. Hohenfellner</i>	
25	Begutachtung von Blasenfunktionsstörungen	293
	<i>M. Stöhrer, H. Palmtag und J. Pannek</i>	
	Anhang	303
	Stichwortverzeichnis	307

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. S. Alloussi

Urologische Abteilung
Krankenhaus Neunkirchen
Brunnenstr. 20
66538 Neunkirchen

Dr. med. S.H. Alloussi

Abteilung für Urologie
Eberhard-Karls-Universität
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. P.M. Braun

Urologie Zentrum Alter Markt
Alter Markt 11
24103 Kiel

Prof. Dr. med. S. Bross

Urologische Klinik
Fürst-Stirum-Klinik
Gutleutstraße 1-14
76646 Bruchsal

Prof. Dr. med. M. Goepel

Klinik für Urologie und
Kinderurologie
Klinikum Niederberg
Robert-Koch-Str. 2
42549 Velbert

Priv. Doz. Dr. med. V. Grünewald

Urologische Praxis in Bothfeld
Sutelstraße 54A
30659 Hannover

Priv. Doz. Dr. med. A. Haferkamp

Klinik für Urologie und
Kinderurologie
Klinikum der J.W. Goethe-
Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

Priv. Doz. Dr. med. C. Hampel

Urolog. Klinik u. Poliklinik
Johannes-Gutenberg-Univer-
sität
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Prim. Univ. Doz. Dr. med. H. Heidler

Urologische Klinik
Allgemeines Krankenhaus
Krankenhausstr. 9
4020 Linz
Österreich

Prof. Dr. med. K. Höfner

Urologische Klinik
Evangelisches Krankenhaus
Oberhausen
Virchowstr. 20
46047 Oberhausen

Prof. Dr. med. M. Hohenfellner

Urologische Universitätsklinik
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Univ.-Doz. Dr. W. Hübner

Urologische Abteilung
Weinviertel Klinikum Korn-
euburg
Wiener Ring 3-5
2100 Korneuburg
Österreich

Prof. Dr. med. K.-P. Jünemann

Klinik für Urologie
Universitätsklinikum Kiel
Arnold-Heller-Str. 7
24105 Kiel

Priv. Doz. Dr. med. R. Kirschner-Hermanns

Interdisziplinäres Kontinenz-
zentrum Aachen
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelstr. 30
52074 Aachen

Dr. med. G. Kiss

Universitätsklinik Innsbruck
Anichstr. 35
6020 Innsbruck
Österreich

Dr. med. C. Lang

Urologische Abteilung
Krankenhaus Neunkirchen
Brunnenstr. 20
66538 Neunkirchen

Dr. med. K.U. Laval

Münsterstr. 353
40470 Düsseldorf

Hofrat Prof. Dr. med. H. Madersbacher

Neurourologische Ambulanz
Universitätsklinik Innsbruck
Anichstr. 35
6020 Innsbruck
Österreich

Priv. Doz. Dr. med. M. Oelke

Klinik für Urologie und uro-
logische Onkologie
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. H. Palmtag

VFB Gesundheitswelt
Mercedesstr. 73D
70372 Stuttgart

Prof. Dr. med. J. Pannek

Neuro-Urologie
Schweizer Paraplegiker-
Zentrum
6207 Nottwill
Schweiz

Dr. med. Christos Pelekanos

Klinik für Urologie und
Kinderurologie
Klinikum der J. W. Goethe-
Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

Prof. Dr. W. Schäfer

Continece Research Unit
Division of Geriatric Medicine
University of Pittsburgh
Medical School NE547 UPMC,
Montefiore Hospital
3459 Fifth Avenue
Pittsburgh
PA 15213
USA

B. Schönberger

Klinik für Urologie
Universitätsklinikum Charité
Berlin

Prof. Dr. med. D. Schultz-Lampel

Klinik für Urologie
Klinikum der Stadt Villingen-
Schwenningen
Röntgenstr. 20
78054 Villingen-Schwenningen

Prof. Dr. med. S. Schumacher

Department of Urology
Zayed Military Hospital
P.O. Box 35644
Abu Dhabi
Vereinigte Arabische Emirate

Priv. Doz. Dr. med. C. Seif

Urologie Zentrum Alter Markt
Alter Markt 11
24103 Kiel

Prof. Dr. med. M. Stöhrer

Graf-Alban-Str. 1
82418 Murnau

Prof. Dr. med. J.W. Thüroff

Direktor der Urologischen
Klinik und Poliklinik
Johannes-Gutenberg-
Universität
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Grundlagen

- Kapitel 1** **Geschichte der Urodynamik – 3**
M. Goepel und B. Schönberger †
- Kapitel 2** **Anatomie, Physiologie und Innervation
des Harntraktes – 11**
P.M. Braun und K.-P. Jünemann
- Kapitel 3** **Pharmakologie des Harntraktes – 17**
C. Hampel und J.W. Thüroff
- Kapitel 4** **Funktionsstörungen des unteren Harntraktes – 37**
S. Schumacher und H. Heidler
- Kapitel 5** **Urodynamik der oberen Harnwege – 53**
S. Alloussi, C. Lang und C. Hampel

Geschichte der Urodynamik

M. Goepel und B. Schönberger †

- 1.1 **Blasendruckmessung – 4**
- 1.2 **Uroflowmetrie – 6**
- 1.3 **Urodynamische Kombinationsuntersuchung – 7**
- 1.4 **Harnröhrendruckprofil – 8**
- Literatur – 9**

Schon im Altertum war bekannt, dass die Funktion der Harnblase vom Nervensystem beeinflusst wird. Das älteste bekannte Dokument ist wahrscheinlich der Edwin Smith-Papyrus [17], der aus der Zeit zwischen 1500 und 1300 v. Chr. stammt und darüber berichtet, dass die Paralyse der Blase nach einem spinalen Trauma auftritt. Galen (131–199 v. Chr.) zeigte durch Tierexperimente, dass der Schweregrad einer Rückenmarksverletzung nicht nur eine Lähmung der unteren Extremitäten, sondern auch den Verlust der Blasenfunktion nach sich zieht [10]. Er beschrieb außerdem die Existenz eines Blasenmuskels oder des Schließmuskels, war aber der Meinung, dass die Kontraktionen der Bauchmuskeln die wichtigste Rolle bei der Miktion spielen.

Die Theorie von Galen beeinflusste das medizinische Denken in dieser Hinsicht über Jahrhunderte. Auch der Physiologe Albrecht von Haller (1780–1877) [15]; teilte Galens Beurteilung der Miktion, obwohl er die Beobachtung hinzufügte, dass die Kontraktion der Abdominalmuskulatur durch eine Kontraktion des Zwerchfells eingeleitet wurde. G. Valentin (1810–1883), der als Professor für Physiologie in Bern arbeitete, hing ebenfalls der Theorie von Galen an, kam aber zu dem Schluss, dass neben der Bauchmuskulatur auch der Detrusormuskel einen wichtigen Anteil am Miktionsvorgang hat [24]. Er vermutete, dass der quergestreifte Schließmuskel willkürlich entspannt werden könne und dass eine Kontraktion der Abdominalmuskulatur bei der Miktion nur dann notwendig sei, wenn eine Obstruktion oder ein Prostataadenom vorhanden sei. Daneben beschrieb Valentin verschiedene Gründe für eine Harninkontinenz wie z. B. die Sphinkterschwäche und ebenso die Schwangerschaft: Der vergrößerte Uterus nimmt den gesamten Raum in der Beckenhöhle ein und dieser Druck, der durch Husten noch erhöht wird, ist die Ursache für Urinverlust.

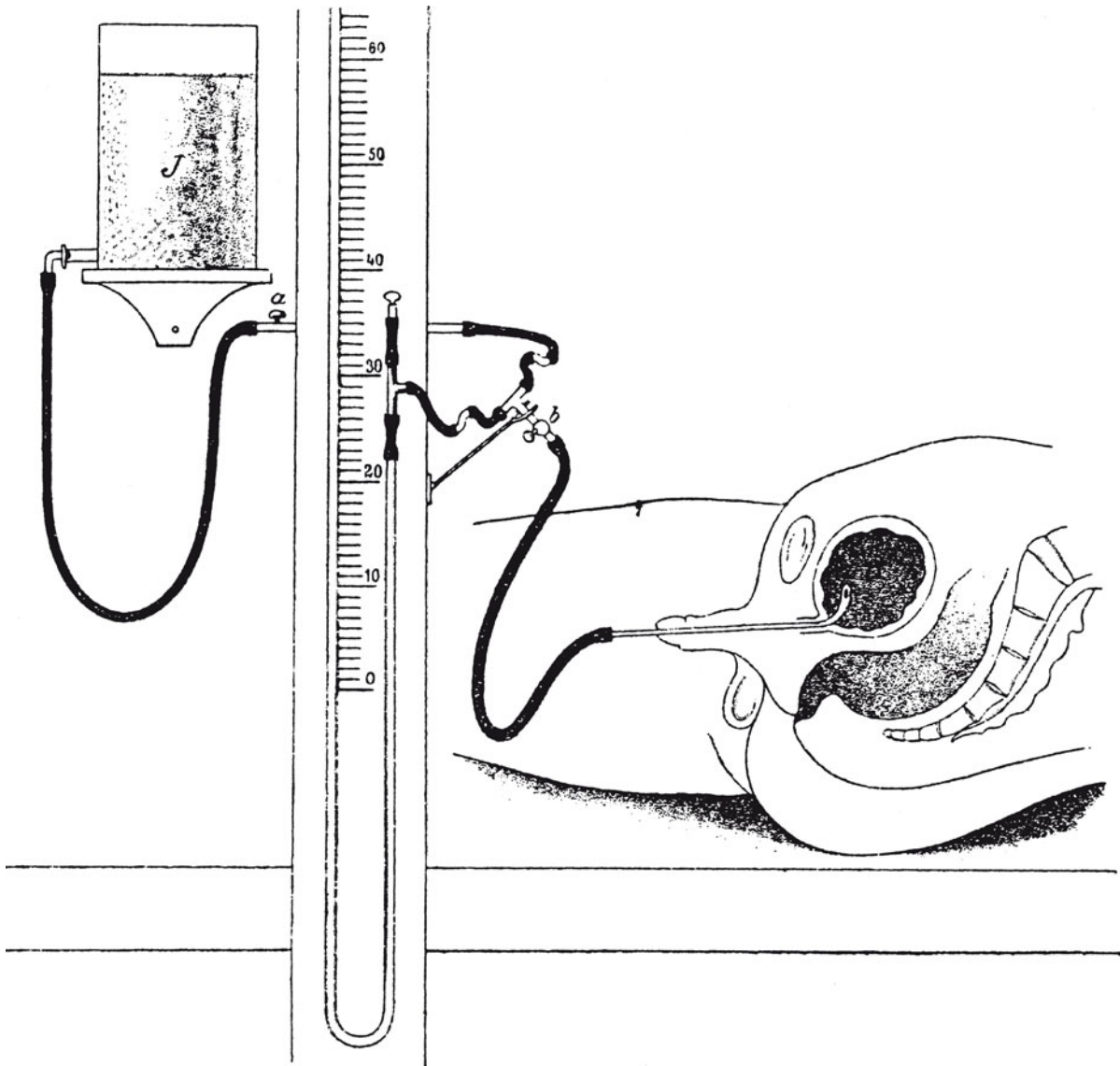
1.1 Blasendruckmessung

Heidenhein aus Breslau (1837–1897) war der Erste, der an Versuchstieren den intravesikalen Druck beurteilbar machte. Er schloss daraus, dass Harnkontinenz abhängig ist vom Tonus des Schließmuskels, und dass dieser wiederum durch spinale Nervenzentren kontrolliert wird [16]. Etwa zur selben Zeit entdeckte Julius Budje (1811–1888) in Greifswald die Existenz autonomer Kontraktionen der Blase und vermutete, dass Sakralnerven die einzigen motorischen Nerven mit Verbindung zur Harnblase seien [4]. Goltz entdeckte 1874 in Halle den lumbosakralen Reflex der Miktion [14]. Er beschrieb, dass die Miktion durch die Stimulation sakraler Dermatome oder durch erhöhten Druck auf die suprapubische Region ausgelöst werden kann.

Kopressow führte im Rahmen einer Doktorarbeit 1870 in St. Petersburg die Theorie ein, dass das Miktionszentrum zwischen L5 und L6 lokalisiert sei [17]. Bis zu diesem Zeitpunkt stammte das gesamte Wissen über die Blasenfunktion aus Tierexperimenten. Schatz (1841–1920) publizierte 1872 die Ergebnisse der ersten zystomanometrischen Blasendruckmessung beim Menschen. Nach seinen Erkenntnissen lag der Blasendruck während der Miktion im Bereich von 8 cm Wassersäule. Auf der Grundlage der Vorarbeiten von Schatz führte P. Dubois in Bern systematische Untersuchungen an Lebenden unter bestimmten Stressbedingungen und in unterschiedlicher Körperhaltung durch. Gleichzeitig nahm er auch Rektaldruckmessungen vor. Er beschrieb bei bestimmten Kranken unwillkürliche Detrusorkontraktionen mit Harnverlust, die er bei sich selbst nicht nachweisen konnte [8]. Der Durchbruch in der Untersuchung der Blasenfunktion ergab sich nach der Publikation von Mosso und Pellacani von 1881 [20]. Die Autoren beschrieben erstmals ein Zystometer, mit dem es gelang, intravesikale Druckschwankungen auf einem Rauchglaszylinderplethysmographen aufzuzeichnen. Sie entdeckten, dass der Blasenmuskeltonus sich an steigende Urinvolumina anpassen konnte, ohne dass der intravesikale Druck anstieg. Daneben gelang die Unterscheidung zwischen dem Anstieg des Bauchmuskeldruckes und des intravesikalen Druckes. Sie stellten außerdem fest, dass eine Blasenkontraktion nicht automatisch eine Relaxation des Sphinkterapparates nach sich zog.

Fritz Born [17] führte die genannte Untersuchungstechnik in der Schweiz für Patienten mit Prostataadenom und Harnröhrenstriktur als klinische Untersuchungsmethode ein. Der große Förderer der klinischen Anwendung der Zystomanometrie war allerdings Felix Guyon in Paris. Dank seines Einflusses wurden zwischen 1882 und 1892 mehr als zehn Doktorarbeiten über die Physiologie der Harnblase in Paris publiziert. 1882 war Desnos [17] der Erste, der Quecksilber statt Wasser in seinem Manometer benutzte. Gustav Trouve [16] beschrieb 1893 die Benutzung eines Instrumentes, welches er »contractometre vesical« nannte. Hier wurde ein Katheter mit einer Elektrode mit der Blasenwand in Kontakt gebracht. Daran wurde eine kalibrierte Säule angeschlossen, die den Untersucher in die Lage versetzte, die Stärke einer Blasenkontraktion abzulesen.

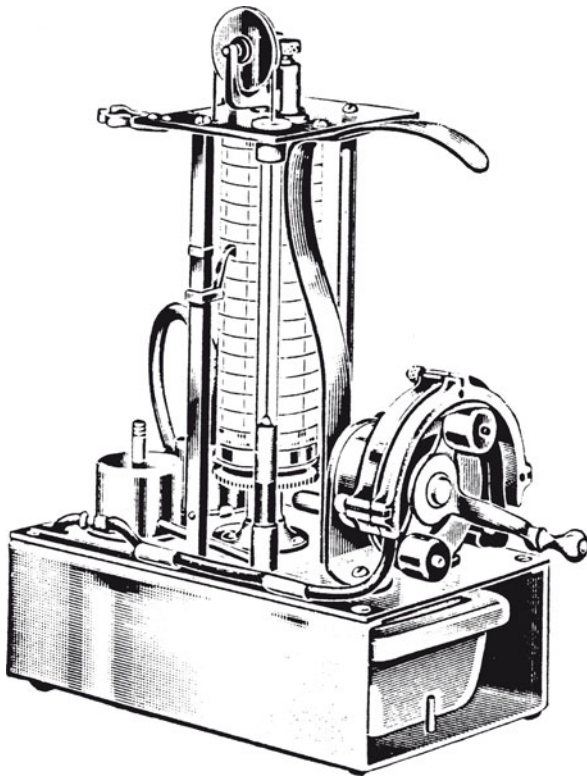
Am Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Zystometrie nur noch selten genutzt. Eine größere Arbeit stammt von Frankl-Hochwart und Zuckerkindl (1899) über die nervösen Erkrankungen der Blase. Sie stützten sich auch auf zystometrische Untersuchungen (■ Abb. 1.1). Erst nach dem 1. Weltkrieg kam es erneut zu einer Reihe von Untersuchungen, nachdem tausende junger Soldaten an Querschnittslähmung mit nachfolgenden Miktionsproblemen litten.



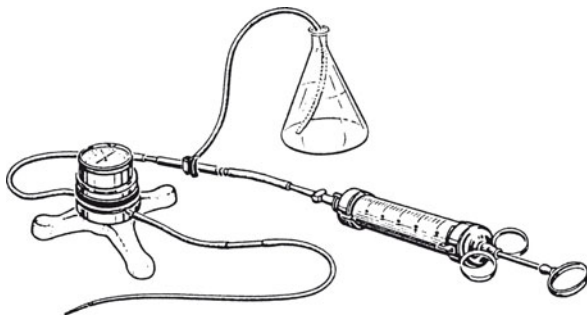
■ **Abb. 1.1** Versuchsanordnung zur Messung des Intra-vesikaldrucks mittels eines Wassermanometers. (Nach Frankl-Hochwart u. Zuckerkandl 1899)

1927 entwickelte Rose in St. Louis ein Quecksilbermanometer, mit dem eine kontinuierliche Messung des Blasendruckes während einer kontinuierlichen Blasenfüllung mit Wasser möglich war. Mit diesem Instrument war Rose in der Lage, Messkurven aufzuzeichnen, die denen der heutigen elektronischen Zystomanometrie sehr ähnlich waren. Um 1940 entwickelte Lewis [19] ein Zystometer, das wahrscheinlich das populärste und am meisten benutzte Zystometer der ganzen Welt war. Dieses Modell hatte den Vorteil ersetzbarer und sterilisierbarer peripherer Teile und war daneben preiswert und sehr kompakt. Später entwickelte sich dann das Luftzystometer, das die Möglichkeit eröffnete, die Blase in wenigen Minuten mit Luft zu füllen.

Es war auch bei Kindern einsetzbar. Diese Gaszystometrie wurde primär von Gleason und Kollegen gefördert und bis 1977 regelmäßig eingesetzt [12]. Nach einer Reihe von Luftembolisationen wurde anstatt Luft CO_2 -Gas eingesetzt. Im Rahmen dieser CO_2 -Gaszystometrie wurden empfindlichere und kompaktere elektronische Geräte entwickelt. Schon Anfang des 20. Jahrhunderts wurden zystometrische Untersuchungen vorgenommen, die den Einfluss von Pharmaka auf die Blasenfunktion untersuchten [22]. Das klinische Interesse an derartigen Studien erwachte aber erst in den 1950er-Jahren (■ Abb. 1.2, ■ Abb. 1.3, ■ Abb. 1.4) [2]. In den 1960er-Jahren erfolgte die Entwicklung verschiedener englumiger und mehrlumiger



▣ Abb. 1.2 Einfaches Zystometer. (Nach Bauer 1951)

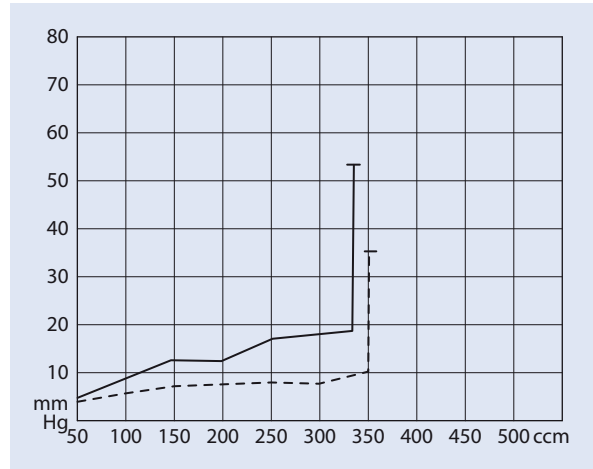


▣ Abb. 1.3 Schema der Apparatur zur Zystometrie von Povlsen (1951) unter Verwendung eines Quecksilbermanometers und eines einfachen Aufzeichnungsgerätes

Messkatheter, so dass verschiedene Parameter gleichzeitig registriert werden konnten. Kurze Zeit später wurden dann die aus der kardiovaskulären Chirurgie bekannten Mikrotransducer für die Zystomanometrie adaptiert.

1.2 Uroflowmetrie

Die ersten Anstrengungen zur Messung der Harnstrahlgeschwindigkeit und -kraft stammen vermutlich aus dem Altertum: Hier existieren Darstellungen zweier kleiner

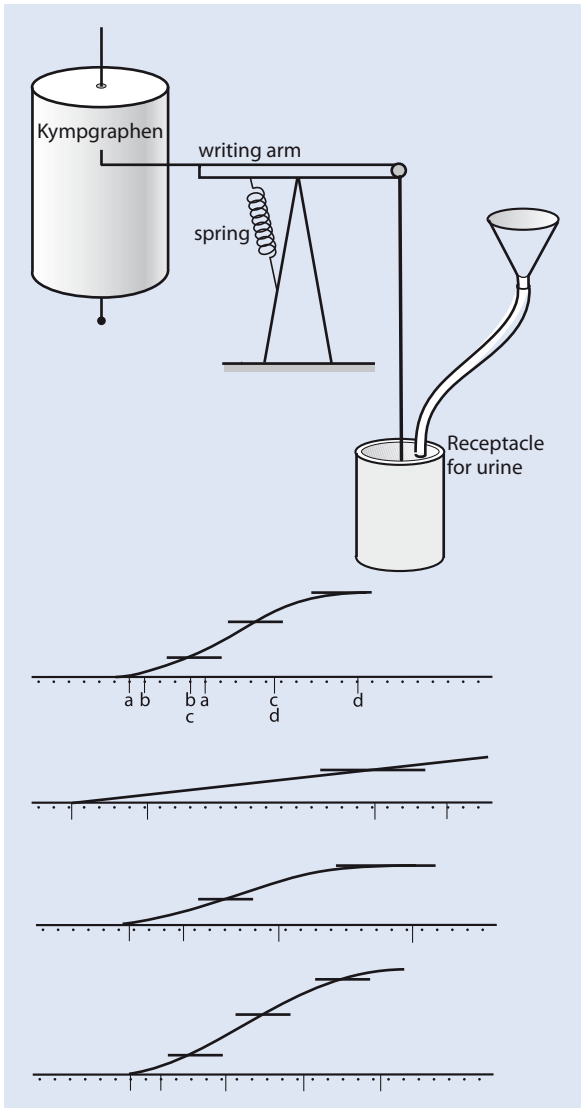


▣ Abb. 1.4 Zystometrogramm einer Normalblase vor (gestrichelte Linie) und nach (durchgezogene Linie) Strychnin (Invocan 2 ml täglich, 1 Amp. s.c.)

Jungen, die Kraft und Weite ihres Harnstrahles vergleichen. Im Mittelalter beschrieb der Theologe Albertus Magnus eine Untersuchung zur Prüfung der Jungfernschaft. Hierbei wurde postuliert, dass Jungfrauen einen höheren Harnstrahl als verheiratete Frauen produzieren könnten. 1988 wurde festgestellt, dass der von Albertus Magnus beschriebene Test bei den Ureinwohnern der Humahuaca-Region im Norden Argentiniens immer noch angewendet wird.

Im Jahr 1902 wurde das erste primitive Uroflowmeter von Havelock Ellis beschrieben [16], einem Pionier der Urophysiologie. Die erste wissenschaftliche Urinflowmessung ist aber wahrscheinlich von Rehfish 1897 durchgeführt worden [21]. Dabei interessierte ihn nur der Miktionsbeginn, nicht aber der mittlere oder maximale Uroflowwert.

Andere, exakte Messungen des Harnflusses wurden durchgeführt von Schwartz und Brenner [23]. Die erste direkte Flowuntersuchung wurde von Drake 1948 durchgeführt (▣ Abb. 1.5). Er sammelte und wog den entleerten Urin in einem Messgefäß [7]. Drake ist um diese Zeit auch die Kreation des Begriffes Uroflowmeter zuzuschreiben. J.J. Kaufmann verbesserte dieses Instrument im Jahre 1957 und zeigte, dass die mittlere Miktionsgeschwindigkeit etwa bei 20 ml/s lag. Eine weitere Modifikation wurde von B. von Garrelts 1956 beschrieben [11]. Er führte einen Gewichtsumformer zur Aufzeichnung der entleerten Miktionsmenge in die Untersuchung ein. Auch das Luftverdrängungsprinzip wurde wieder eingesetzt (▣ Abb. 1.6) [1]. Weitere Modifikationen dieses Prinzips wurden bei Whitacker und Johnson 1966 [26] und bei Glaeson, Bottacini und Bryne beim ersten internationalen Symposium für Urodynamik in Aachen 1971 beschrieben [13].



■ Abb. 1.5 Uroflowmeter nach dem Waageprinzip mit angeschlossener Kympphographen

1.3 Urodynamische Kombinationsuntersuchung

Die erste vollständig dokumentierte urodynamische Untersuchung der Beziehung von Blasendruck und Urinfluss war von Rehfish 1897 publiziert worden (■ Abb. 1.1) [21]. Er entwickelte eine Methode, den Blasendruck und den Harnfluss simultan zu registrieren. Wie schon oben bemerkt, nutzte er seine Versuchsanordnung aber noch nicht im heutigen Sinne aus. Die Arbeit wurde in Virchows Archiv für Pathologie, Anatomie und Physiologie unter dem Titel »Über den Mechanismus des Harnblasenverschlusses und der Harnentleerung« publiziert (■ Abb. 1.7).

Die modernen Konzepte der Urodynamik entwickelten sich in den frühen 1950er-Jahren. In dieser Zeit begann Frank Hinmann, die Form, Größe und Position der Harnblase während der Füllung und Entleerung als eine Funktion der Zeit aufzuzeichnen. Dabei benutzte er einen schnellen automatischen Röntgenkassettenwechsler. Später wurde diese Untersuchung mittels Röntgenfilm durchgeführt. Weitere Verbesserungen dieser Technik erfolgten durch die Bildverstärkertechnik sowie die Videotransmission der Bilder und die Einführung des Videobandes (■ Abb. 1.8). In den frühen 1960er-Jahren konnte G. Enhörning [9] in Schweden als Erster simultane Druckkurven für die Füllungs- und Entleerungsphase gleichzeitig in der Blase, in der Harnröhre und im Rektum durchführen. Der sich aus dieser Arbeit entwickelnde Kontakt und die spätere Zusammenarbeit zwischen Enhörning und Hinman an der Universität von Kalifornien führte zur Entwicklung der heutigen urodynamischen Untersuchung, wobei zunächst von Hydrodynamik des Harntraktes, später dann von Urodynamik gesprochen wurde. Die Elektromyographie wurde ebenfalls als Untersuchungstechnik in die urodynamische Untersuchung eingeführt. Bradley und andere versuchten auf diese Weise, die Sphinkterfunktion und mögliche Dysfunktionen bei der Blasenfüllung und -entleerung genauer zu beurteilen [3]. Das Jahr 1968 ist ein wichtiges Datum in der Geschichte der Urodynamik, denn in diesem Jahr fand der 1. Internationale Workshop über die Hydrodynamik der Miktion statt. Im gleichen Jahr tagte die Nephrourologische Arbeitsgemeinschaft in Homburg an der Saar und diskutierte aktuelle Probleme der neurogenen Blasenstörungen mit internationalen Experten [1]. Im Juli 1971 wurde dann das 1. Internationale Symposium für Urodynamik unter der Leitung von W. Lutze und W. Gregoir in Aachen durchgeführt.

Eine weitere Entwicklung in der Urodynamik umfasst die Langzeiturodynamik und die Telemetrie. Die ersten Experimente in dieser Richtung wurden 1962 von Gleason durchgeführt. Er platzierte einen Messkatheter für die Aussendung von Radiosignalen mit einem Mikrotransducer in der Blase, aber die Ergebnisse konnten nicht recht interpretiert werden, da die intravesikal platzierte Aufzeichnungskapsel mit einem Durchmesser von 3×1 cm wie ein Blasenstein wirkte und starke Blasenkontraktionen auslöste. Ein Jahr später konnten Warrell, Watson und Shelley [25] die ersten interpretierbaren Ergebnisse telemetrischer urodynamischer Untersuchungen erzielen.

Die aktuellste Entwicklung der urodynamischen Untersuchungstechnik ist die Aufzeichnung evozierter Potenziale. Somatosensorisch evozierte Potenziale wurden etwa um 1947 von Dawson in die Untersuchungstechnik eingeführt [5]. 1981 beschrieben Gersterberg und Mitarbeiter als Erste zerebral evozierte Potenziale, die durch sensible Harnröhrennerven vermittelt wurden, und 1982

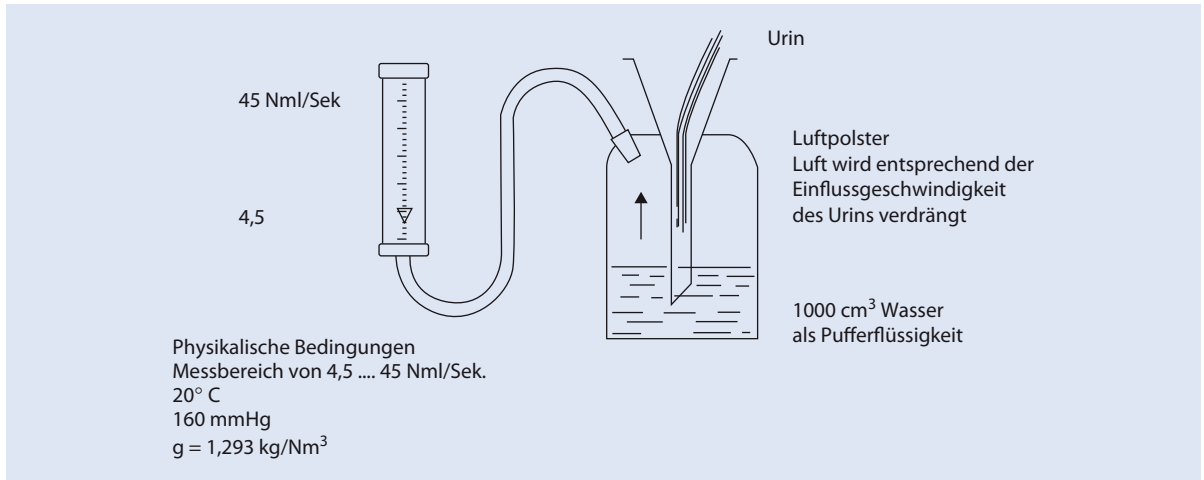


Abb. 1.6 Uroflowmeter nach dem Luftverdrängungsprinzip. (Nach Bressel et al. 1968)

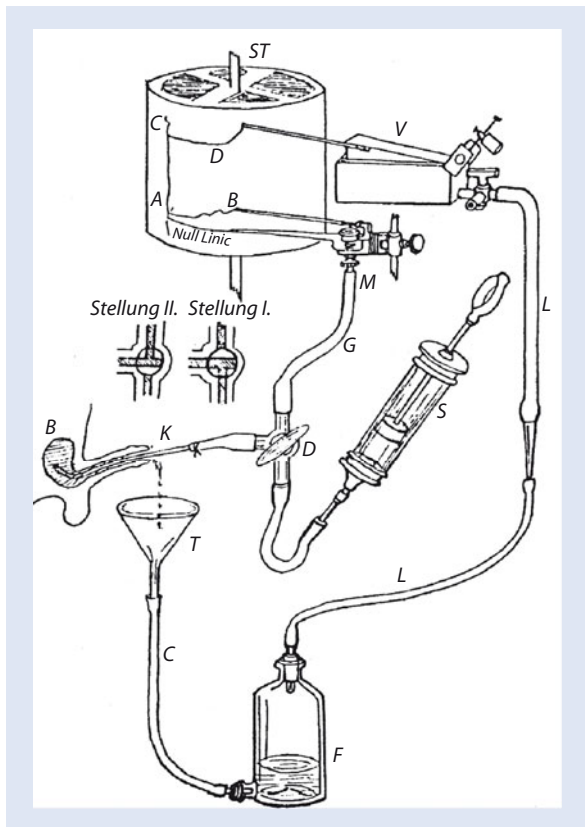


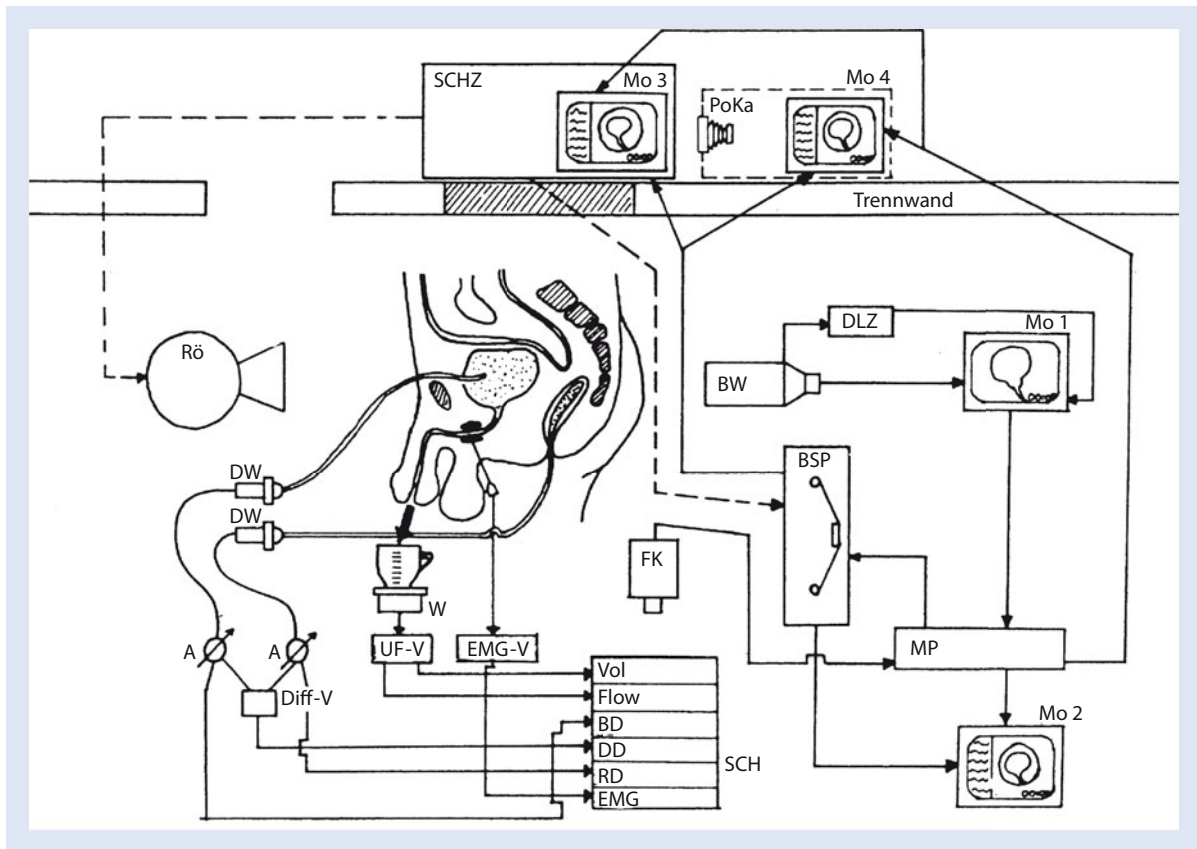
Abb. 1.7 Versuchsanordnung von Rehfish (1897). Zweikanal-messung unter Verwendung eines Blutdruckmanometers, eines Harnflussregistriergerätes (Luftverdrängungsprinzip) und eines GAD-Volumenschreibers (Aeroplethysmograph)

somatosensorisch evozierte Potenziale für den N. pudendus, die Harnröhre und die Blasenwand.

1.4 Harnröhrendruckprofil

Dennis-Brown und Robertson führten 1933 einen koaxialen Katheter in die Blase ein, wobei der innere Katheter in der Blase verblieb, während der äußere Katheter während der Messung zurückgezogen wurde und an verschiedenen Stellen den Druck in der Harnröhre maß [6]. Simons benutzte bereits 1936 ein Mikrozystometer, um diese Untersuchung durchzuführen [17].

Diese Methode blieb bis in die 1950er-Jahre unverändert. Zu dieser Zeit konnte Karlson [16] Mikrotransducer und elektronisch empfindliche Sonden zur simultanen Messung von Blasen- und Harnröhrendruck in die Untersuchungstechnik einführen. Bei all diesen Untersuchungen, die der Messung des Sphinkterdruckes dienen sollten, wurden flüssigkeitsgefüllte Ballonsysteme in die Harnröhre eingeführt. Auf diesem Wege konnte Langworthy bereits 1940 nachweisen, dass die Harnröhre mehr als nur eine passive Rolle bei der Miktion spielen müsste [18]. Er führte das Konzept des urethralen Widerstandes in die theoretischen Überlegungen ein und versuchte diesen auch messbar zu machen. Er schloss aus seinen Untersuchungen, dass ein wesentlicher Teil des urethralen Widerstandes im mechanischen Druck der perinealen Muskulatur zu suchen sei. Enhorning [9] war einer der Pioniere in der Erforschung der Belastungsincontinenz von Frauen. Dieses Phänomen untersuchte er mit Hilfe eines Doppelballonkatheters. Die Ergebnisse dieser Studien wurden Anfang der 1960er-Jahre publiziert. Brown und Wickham maßen 1969 den urethralen Druck, der notwendig ist, um einen konstanten Fluss durch die Urethra aufrecht zu erhalten, und nannten diese Untersuchung Perfusionsharnröhrendruckmessung (Abb. 1.9). Harrison und Constabel waren die Ersten, die 1970 einen mechanischen Rückzugsapparat für den Harnröhrendruckprofilkatheter

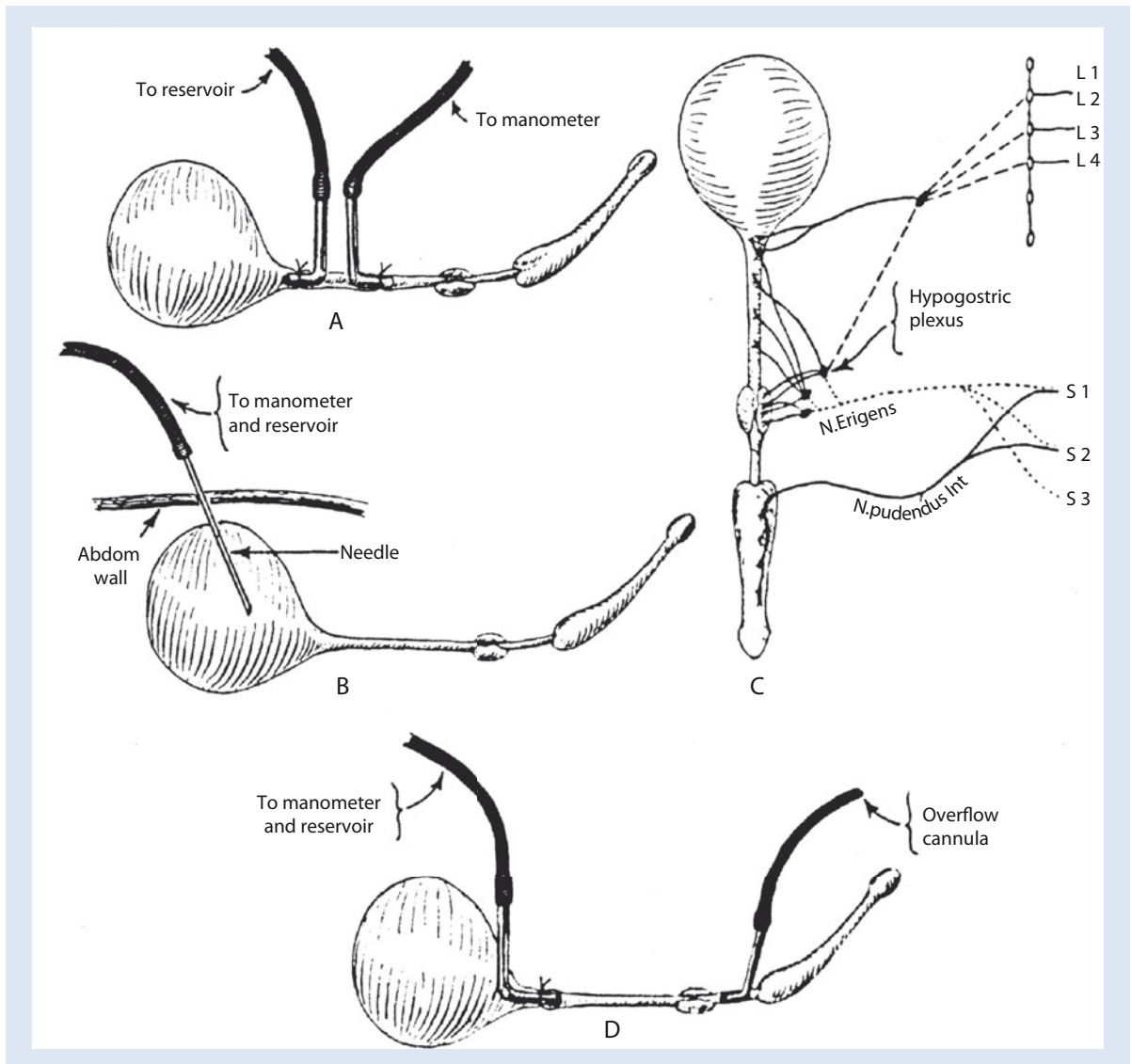


■ **Abb. 1.8** Schema einer Mehrkanalmessung

benutzen. Gleason verband diese Untersuchungseinheit mit einer Pumpe, die einen konstanten Fluss über die gesamte Länge der Harnröhre bei der Perfusionprofilometrie sicherstellte. Im Jahr 1977 wurde der Begriff urethraler Verschlussdruck von der Internationalen Gesellschaft für Kontinenz offiziell als urodynamischer Fachbegriff anerkannt. Die weitere Entwicklung der urodynamischen Untersuchungstechnik in den letzten 20 Jahren ist vor allem gekennzeichnet von einer Weiterentwicklung der technischen Ausrüstung und der Aufzeichnungsgeräte, die mit Beginn des Computerzeitalters sämtlich digitalisiert wurden. Ob sich dadurch die Untersuchungsqualität wesentlich verbessert hat, ist bis heute nicht entschieden. Die primäre Datenerfassung durch externe Transducer oder Mikrotipkatheter ist jedenfalls seit Ende der 1960er-Jahre bis heute unverändert geblieben.

Literatur

- 1 Allert ML, Bressel M, Sökeland J (1969) Neurogene Blasenstörungen – Aktuelle Probleme. Thieme, Stuttgart
- 2 Bauer K (1952) Zur pharmakologischen Beeinflussung des Blasen-tonus. Urol (Sonderheft) 2: 245–249
- 3 Bradley WE, Scott FB, Timm GW (1974) Sphincter electromyography, Urol Clin North Am 1: 68
- 4 Budje J (1864) Über den Einfluß des Nervensystems auf die Bewegung der Blase. Z Rat Med 21: 1–174
- 5 Dawson GD (1947) Cerebral responses to electrical stimulation of the peripheral nerve in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 10: 134
- 6 Dennis-Brown D, Robertson EG (1933) On the physiology of micturition. Brain 56: 149
- 7 Drake WM (1948) Uroflowmeter: Aid to the study of the lower urinary tract. J Urol 59: 650
- 8 Dubois P (1876) Über den Druck in der Harnblase. Dtsch Arch Klin Med 17 148–163
- 9 Enhorning G (1961) Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. Acta Chir Scan [Suppl] 276: 9
- 10 Galen C (1968) On the usefulness of the parts of the body (translated by MT May). Cornell Univ Press, Ithaka
- 11 Garrelts B von (1956) Analysis of micturition. Acta Chir Scan 112: 326
- 12 Gleason DM, Bottacini M, Byrne J (1971) Measurement of urethral resistance. 1. International Symposium on Urodynamics, Aachen, abstracts, pp 51–52
- 13 Gleason DM, Bottacini MR, Reilly RJ (1977) Comparison of cystotomograms and urethral profiles with gas and water media. Urology 9: 155
- 14 Goltz F (1874) Über die Funktion des Lendenmarkes des Hundes. Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere 8: 460
- 15 Haller A von (1778) Elementa physiologiae, vol VII, Lausanne



■ **Abb. 1.9** Schema einer Harnröhrendruckprofilometrie. (Nach Brown und Wickham)

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>16 Karlson S (1953) Experimental studies on functioning of the female urinary bladder and urethra. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 32: 285</p> <p>17 Küss R, Gregoir W (1988) <i>Histoire illustrée de l'Urologie</i>. Roger Dacosta, Paris</p> <p>18 Langworthy OR, Drew JE, Vesa SA (1940) Urethral resistance in relation to vesical activity. <i>J Urol</i> 43: 123</p> <p>19 Lewis LG (1943) Treatment of the neurogenic bladder after acute spinal injury. <i>Surg Clin North Am</i> 23: 1505</p> <p>20 Mosso A, Pellacini P (1881) Sulle funzioni della vesica. <i>Arch Ital Biol</i> 12: 3–45</p> <p>21 Rehfisch E (1897) Über den Mechanismus des Harnblasenverschlusses und der Harnentleerung. <i>Virchows Arch</i> 150: 111</p> <p>22 Schwarz O (1918) Zur Pharmakotherapie der Miktionsstörungen. <i>Arch Klin Chir</i> 110: 286</p> <p>23 Schwarz O, Brenner A (1921) Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie der Blasenfunktion. <i>Z Urol Chir</i> 8: 32</p> | <p>24 Valentin G (1847) <i>Lehrbuch der Physiologie</i>, vol 10. Braunschweig, S 462</p> <p>25 Warrell DW, Watson BW, Shelley T (1963) Intravesical pressure measurement in women during movement during a radio pill and air probe. <i>J Obstet Gynecol Br Commw</i> 70: 959</p> <p>26 Whitaker J, Johnson GS (1966) Estimation of urinary outflow resistance in children: Simultaneous measurement of bladder pressure, flow rate and exit pressure. <i>Investig Urol</i> 3: 379</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes

P.M. Braun und K.-P. Jünemann

- 2.1 Anatomie des unteren Harntraktes – 12
- 2.2 Neuroanatomie (Steuerung und Innervation) – 12
- 2.3 Neurophysiologie – 13
- Literatur – 16

2.1 Anatomie des unteren Harntraktes

Morphologisch aus unterschiedlichen Geweben aufgebaut, wirken Blase und Urethra als funktionelle Einheit zusammen und erfüllen die Aufgaben der Harnspeicherung und Harnentleerung. Die Harnblasenmuskulatur (Detrusor vesicae) setzt sich aus drei muskulären Schichten zusammen (einer inneren und äußeren Längsschicht sowie einer mittleren Zirkulärschicht), die bei Kontraktion eine konzentrische Verkleinerung des Blasenlumens bewirken.

Im Bereich des Blasenhalses geht die Blasenmuskulatur in das dreieckförmig angelegte Trigonum vesicae über, das die laterokraniel mündenden Harnleiter aufnimmt. Das ebenfalls aus glatten Muskelzellen aufgebaute Trigonum verjüngt sich zum Blasenhals hin und mündet in die proximale Harnröhre. An dieser Stelle geht der dreischichtige muskuläre Aufbau verloren und wird von einer – beim Mann zirkulär angeordneten, bei der Frau längs gerichteten – glattmuskulären Schicht der proximalen Harnröhre ersetzt, die als Blasenhals bezeichnet wird (■ Abb. 2.1). Im weiteren Verlauf der Urethra, weiter distal auf dem Niveau des Beckenbodens gelegen, findet sich der für die Kontinenz relevante Harnröhrensphinkter, der sich aus der intramuralen Harnröhrenmuskulatur, der quergestreiften Beckenbodenmuskulatur (Mm. transversi perinei profundus und superficialis und M. levator ani) und dem aus glatten und quergestreiften Muskelfasern aufgebauten, W-förmigen Sphincter urethrae zusammensetzt. Die Muskelfasertypen des Harnröhrenschließmuskels erfüllen unterschiedliche Aufgaben: Durch einen Dauertonus sog. **Slow-twitch-Fasern** wird die Kontinenz in Ruhe aufrechterhalten. Durch die additive schnelle Kontraktion sog. **Fast-twitch-Fasern** wird die Kontinenz unter Belastung (Stress durch Hustenstoß, Niesen usw.) gewährleistet.

Neben der rein funktionellen Integrität der genannten Muskelgruppen ist die korrekte topographische Lage der Urethra im kleinen Becken wesentlich.

2.2 Neuroanatomie (Steuerung und Innervation)

2.2.1 Zentrale Steuerung

Die Steuerung von Harnspeicherung und Harnentleerung wird durch zwei übergeordnete Zentren kontrolliert: durch das in der Großhirnrinde (Lobus frontalis und Corpus callosum) gelegene motorische zerebrokortikale Zentrum, das für die willkürliche Detrusorsteuerung verantwortlich ist und in direkter Verbindung mit dem Thalamus steht (■ Abb. 2.2); Vom pontinen Miktionszentrum zieht das **motorische Neuron** entlang der Seitenstränge

des Rückenmarks, und zwar im Tractus reticulospinalis, zu dem sakralen Miktionszentrum (S2–S4). Dort wird der zerebral kontrollierte Befehl einer koordinierten Blasenkontraktion und Sphinkterrelaxation umgesetzt und über viszero- und somatomotorische Nervenfasern weitergeleitet.

Über die afferenten Leitungsbahnen der Hinterstränge des Rückenmarks sowie über die nicht umgeschalteten Bahnen des Tractus spinothalamicus gelangen sowohl die **exterozeptiven** (Schmerz, Temperatur, Berührung) als auch die **propriozeptiven** (Dehnungs-, Kontraktionszustand) Reize der intramuskulären und mukösen Rezeptoren der Blasenwand zum Thalamus und informieren über Blasenfüllungsgefühl und **Harndrang** (■ Abb. 2.3). Darüber hinaus stehen einzelne sensorische Bahnen in direktem Kontakt mit dem Kleinhirn und den Basalganglien. Der mit der motorischen Großhirnrinde in direktem axonalen Kontakt stehende Thalamus initiiert den Detrusorreflex, der im pontinen Miktionszentrum weiter moduliert wird, bevor die Impulse an das sakrale Miktionszentrum weitergeleitet werden.

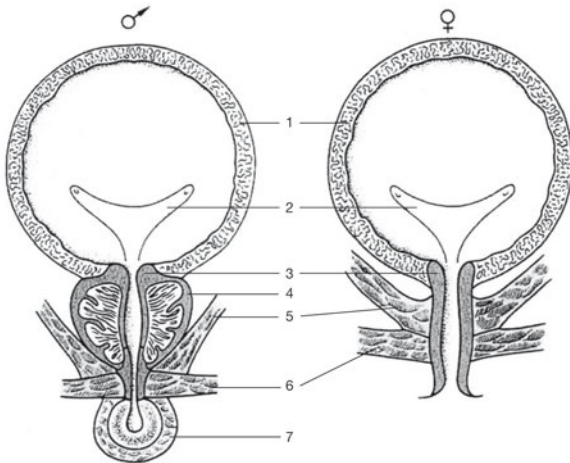
Der Kortex ist für die hemmenden Einflüsse verantwortlich. Informationen über die quergestreifte Beckenbodenmuskulatur und den Harnröhrensphinkter steigen in den Hintersträngen des Rückenmarks zum Hirnstamm und Kleinhirn auf bzw. werden bereits auf sakraler Ebene umgeschaltet. Der Hirnstamm leitet diese Informationen über Axone an den Thalamus weiter, der mit der Area pudendalis kommuniziert, von wo aus efferente, motorische Nervenfasern durch die innere Kapsel, die Hirnstammregion und über die Seitenstränge des Rückenmarks zu den Vorderhörnern des Sakralmarkes (S2–S4) gelangen.

Eine suprasakrale Unterbrechung der übergeordneten pontinen Signale führt zum Fehlverhalten im sakralen Miktionszentrum; Harnspeicherung und Harnentleerung sind nicht mehr koordiniert regulierbar.

Dieses streng hierarchische Kontroll- und Steuerungssystem von Speicherung und Entleerung erklärt auch, dass ein Kleinkind, bei dem die zentralen Nervenbahnen erst ausreifen müssen und das durch die Erziehung erst konditioniert wird, unkontrolliert einnässt. Es erklärt ebenfalls, weshalb ein querschnittgelähmter Patient durch Rückenmarksverletzung oberhalb des sakralen Miktionszentrums (suprasakrale Läsion) aufgrund der fehlenden willkürlichen Steuerung inkontinent wird.

2.2.2 Periphere Innervation

Die periphere Innervation des unteren Harntraktes läuft sowohl über viszerale als auch über somatische Nervenfasern. Dabei führt das dem sakralen Miktionszentrum entspringende pelvine Nervengeflecht (Plexus pelvici)



■ **Abb. 2.1** Anatomie des männlichen und weiblichen unteren Harntrakts. Beim Mann wird der Blasen Hals von zirkulär angeordneten Muskelfasern gebildet; bei der Frau ist diese Muskelschicht längs der Urethra angeordnet [1]. 1=Detrusor, 2=Trigonum, 3=Blasen Hals, 4=Prostatakapsel, 5=M. levator ani, 6=M. transversus perinei, 7=M. bulbocavernosus, 8=glattmuskulärer Harnröhrenanteil

parasympathische Fasern, während die sympathische Innervation über die Nn. hypogastrici erfolgt, die dem thorakalen Grenzstrang aus Th10–L2 entstammen. Die somatischen Leitungsbahnen verlaufen sowohl über den N. pudendus aus den Segmenten S2–S4 als auch separaten somatomotorischen Fasern aus S2 und S3 über den pelvinen Nervenplexus zum Zielorgan (■ Abb. 2.2).

Parasympathisch

Die präganglionären parasympathischen Nervenfasern entspringen dem sakralen Miktionszentrum und werden im Plexus pelvicus bzw. erst in der Blasenwand auf postganglionäre cholinerge Neurone umgeschaltet (■ Abb. 2.2a).

Detrusorkontraktion und Detrusoronus sind parasympathisch kontrollierte Funktionszustände.

Sympathisch

Die vom thorakalen Grenzstrang entspringenden sympathischen Nervenfasern gelangen über den N. hypogastricus an ihre beiden Angriffspunkte des unteren Harntrakts: die Blasenwand, die Blasen Halsregion und die proximale Harnröhre. Über betaadrenerge Rezeptoren in der Blasenwand wird eine Hemmung der Detrusoraktivität erreicht, selektive alphaadrenerge Rezeptoren stimulieren den Blasen Hals, wodurch bei zunehmender Blasenfüllung einerseits eine Ruhigstellung des Detrusors, andererseits eine zunehmende Tonisierung des Blasen Halses und der proximalen Urethra als Teil des Kontinenzmechanismus erreicht wird.

Die sog. **non-adrenergen non-cholinergen Neurotransmitter (NANC)** wie beispielsweise VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid), NPY (Neuropeptid Y) oder Substanz P als Überträgerstoffe sind für die Beeinflussung von Blasenkontraktion und -relaxation von Bedeutung. Analog zu anderen glattmuskulären Organen (z. B. Corpora cavernosa des Penis) wird Stickoxid (NO; bzw. NOS-NO-Synthese), als relaxierendes Agens an der Muskelzelle des Detrusors, eine Schlüsselfunktion an der Harnblase zugesprochen.

Somatisch

Beckenbodenmuskulatur und Harnröhrensphinkter werden ebenfalls aus den Sakralsegmenten S2–S4 innerviert. Neben separaten somatomotorischen Fasern aus S2 und S3, die zum M. levator ani ziehen, wird die übrige Beckenbodenmuskulatur einschließlich des M. transversus perineus über den N. pudendus innerviert (■ Abb. 2.2).

2.3 Neurophysiologie

Komplexität und neurale Eigenständigkeit des unteren Harntrakts bieten ein weites Spektrum vielfältiger Fehlfunktionen und Schädigungsmöglichkeiten dieses neuromuskulären Systems, die zu unterschiedlichsten Formen von Blasenspeicher- und Entleerungsstörungen führen können.

2.3.1 Harnspeicherung

Mit zunehmender Blasenfüllung tritt eine Dehnung der Blasenwandmuskulatur (Detrusor vesicae) ein, die den volumenbedingten Druckanstieg kompensiert und den intravesikalen Druck bis zum Erreichen der maximalen Blasenfüllungskapazität geringfügig bis maximal 15 cm H₂O ansteigen lässt.

Die Dehnbarkeit der Harnblase ist direkt abhängig von der Wandspannung des Detrusors (intravesikaler Druck) in Abhängigkeit vom Füllungsvolumen und wird als errechneter Detrusorkoeffizient (Compliance; $C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$) angegeben. Dieser Vorgang vollzieht sich nahezu wahrnehmungsfrei, da die durch die vermehrte Dehnung aktivierten afferenten Signale bereits intraspinal oder zerebral unterdrückt werden. Ab einem Füllungsvolumen von etwa 150–250 ml wird ein erstes Harndranggefühl registriert, das mit Erreichen der Blasenkapazität zwischen 350 und 450 ml als starker Harndrang wahrgenommen wird. Über das zentral gelegene pontine Miktionszentrum kann durch willkürliche Hemmung des Miktionsreflexes die Detrusorkontraktion so lang unterdrückt werden, bis

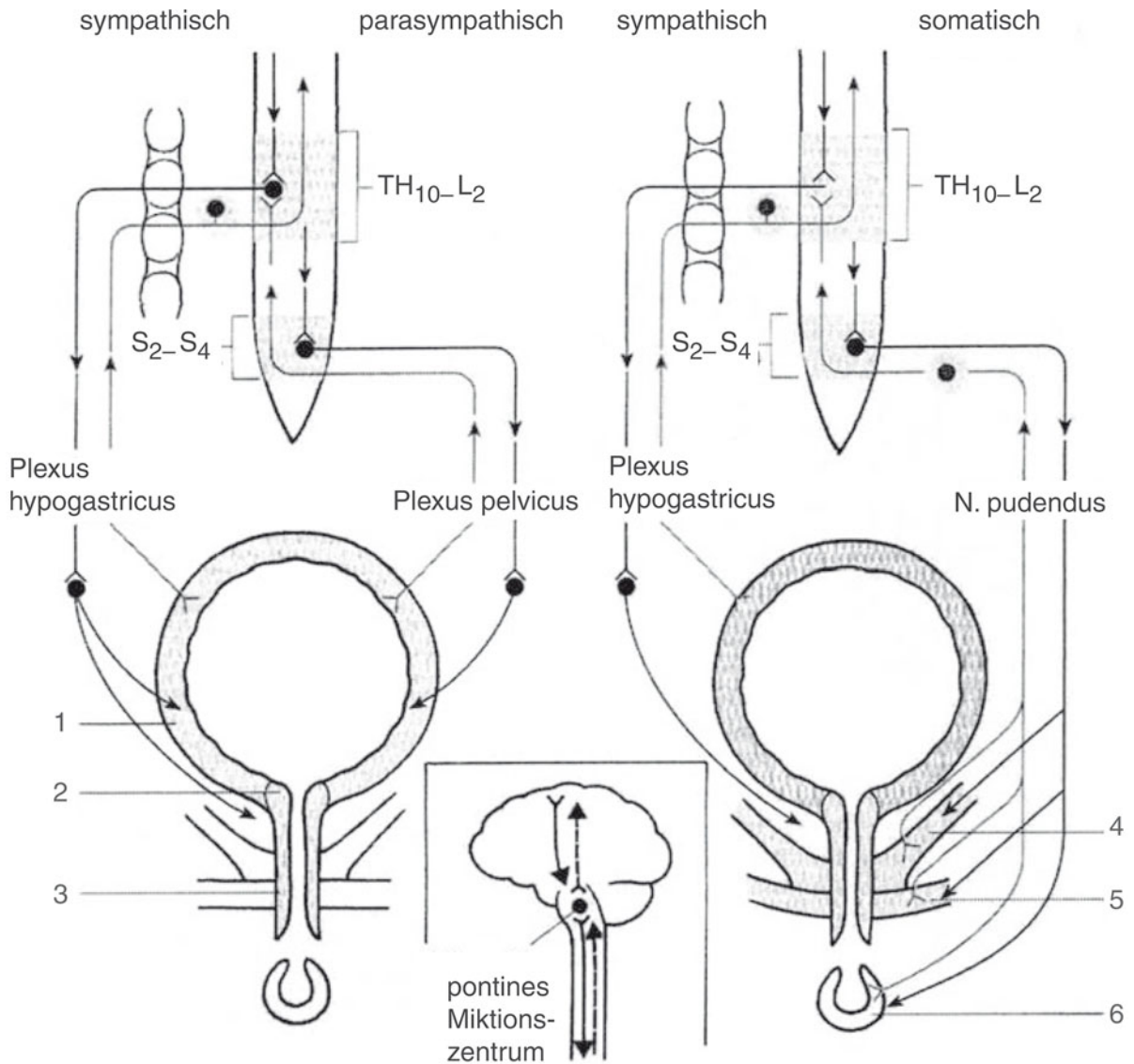


Abb. 2.2a-c a Sympathische und parasympathische Innervation von Detrusor und Blasenhalshals. b Sympathische und somatische Innervation von Blasenhalshals und Sphinkter. c Dem übergeordnet ist das pontine Miktionszentrum, 1=glattmuskuläre Blasenwand, 2=glattmuskulärer Blasenhalshals, 3=glattmuskulärer Harnröhrensphinkteranteil, 4=M. levator ani (quergestreift), 5=M. transversus perineus (quergestreift), 6=M. bulbocavernosus (quergestreift)

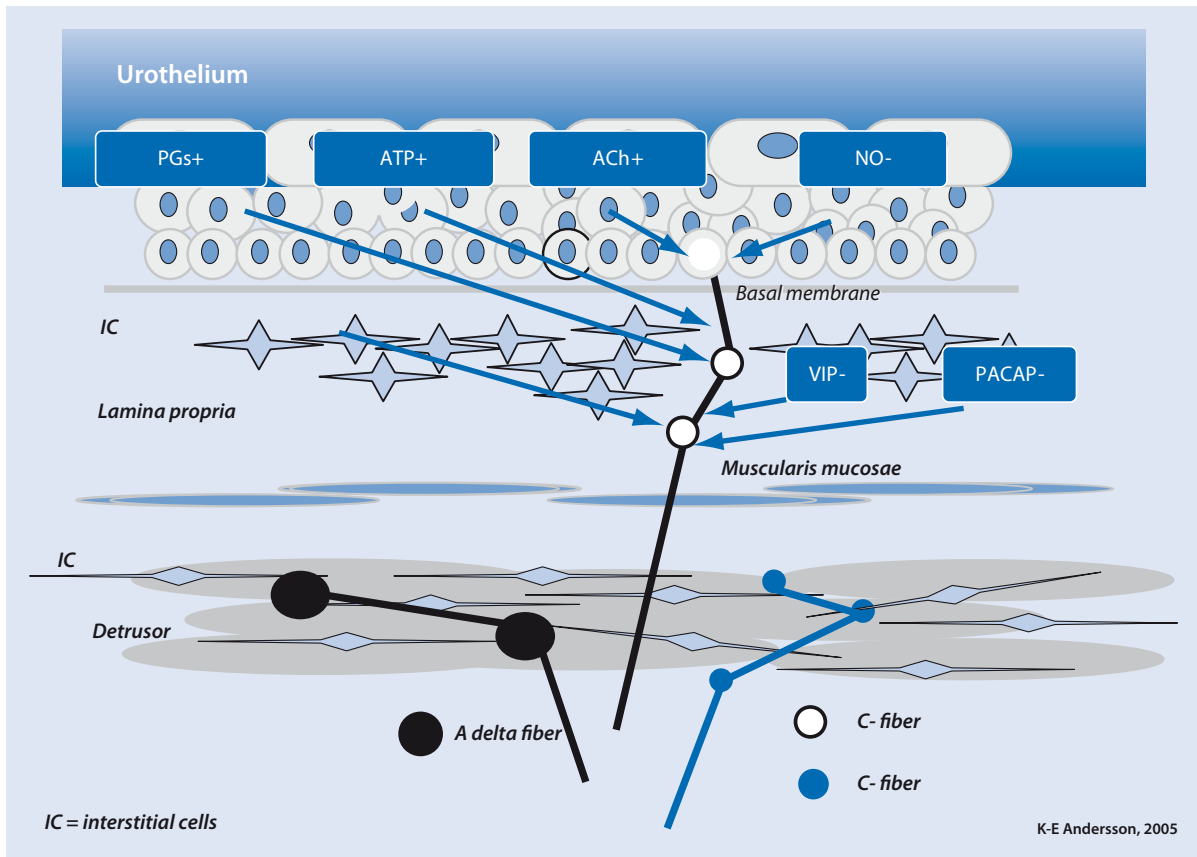
die äußeren Umstände eine Blasenentleerung zulassen (Tab. 2.1).

Während der gesamten Speicherphase bleibt der Blasenhalshals verschlossen, die Muskelaktivität des Sphinkters nimmt kontinuierlich zu (Abb. 2.4). Sowohl willkürliche als auch unwillkürliche intraabdominelle oder intravesikale Druckerhöhungen werden reflektorisch mit einer Aktivitätszunahme der Sphinktermuskulatur beantwortet und über den konsekutiven intraurethralen Druckanstieg kompensiert. Der Harnröhrenverschlussdruck liegt bei intaktem System stets über dem intravesikalen Druck und gewährleistet die Kontinenz unter Ruhe- sowie unter Be-

lastungsbedingungen (beispielsweise beim Husten, Niesen).

2.3.2 Harnentleerung

Im Gegensatz zur Blasenfüllung (Harnspeicherung) ist die Harnentleerung (Miktion) ein aktiver, willkürlich eingeleiteter Vorgang. Die zerebralen, inhibitorischen Impulse auf das pontine Miktionszentrum werden reduziert, wodurch der Miktionsreflex ausgelöst wird. Eingeleitet wird die Miktion durch die Relaxation der quergestreiften



■ Abb. 2.3 Rezeptortypen und Transmitter am unteren Harntrakt

■ Tab. 2.1 Normalbefunde der Speicherphase (Anhaltswerte Erwachsener)

Compliance (C)	(>25 ml/cm H ₂ O)
Erster Harndrang (1. HD)	=150–250 ml
Zystometrische Blasenkapazität	=350–550 ml
Funktionelle Blasenkapazität	Zystometrische Blasenkapazität – Restharn
Detrusoraktivität	Kein oder geringgradiger Druckanstieg
Beckenboden-EMG	Aktivität mit zunehmender Blasenfüllung ansteigend
Harnröhrenverschlussdruck (p _{ura})	Intravesikaler Druck (p _{ves})

■ Tab. 2.2 Normalbefunde der Entleerungsphase (Anhaltswerte Erwachsener)

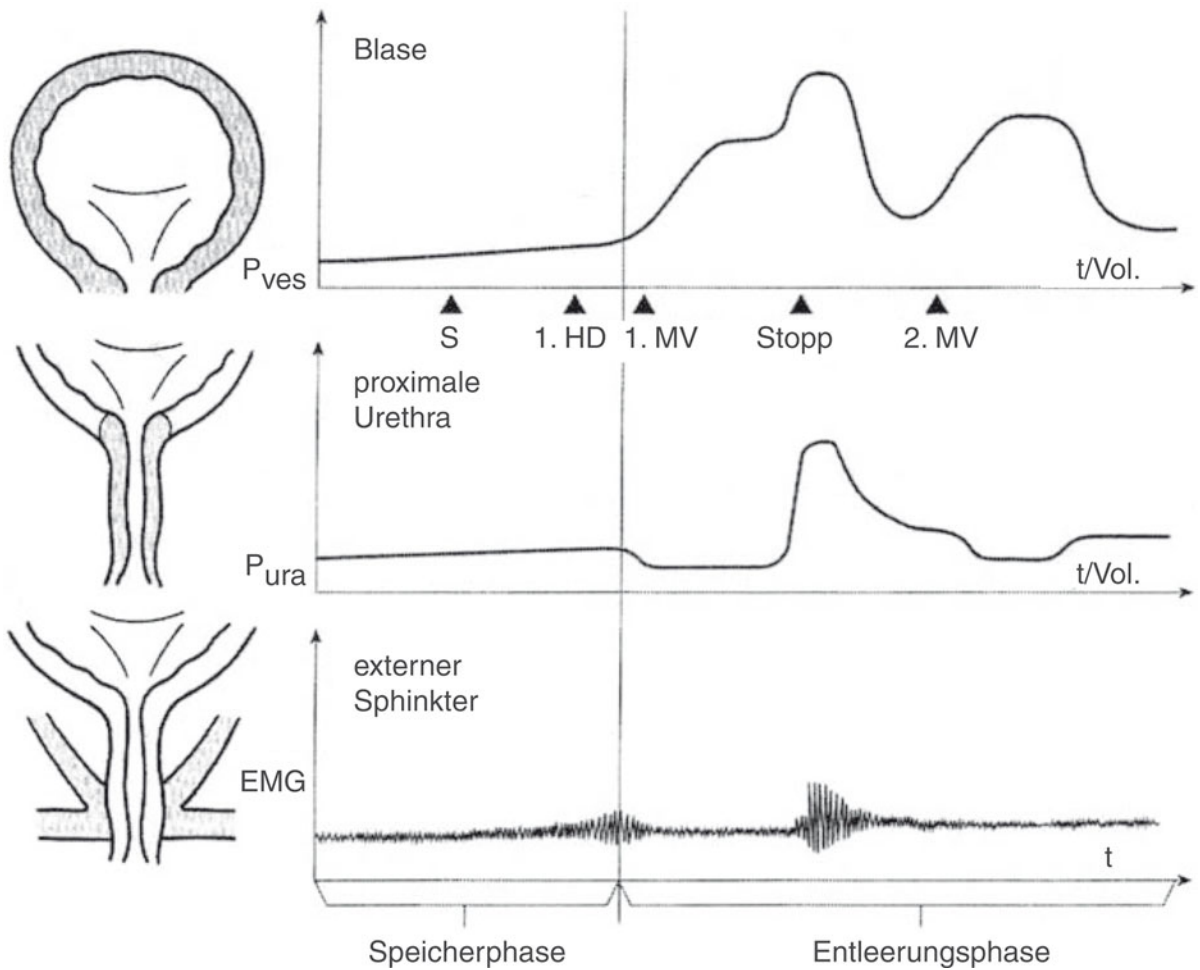
Detrusorkontraktionsdruck (p _{det})	Mann: 50 cm H ₂ O Frau: 40 cm H ₂ O
Maximaler Harnfluss (Q _{max}) (Miktionsvolumen: 150 ml)	Mann: 20–30 ml/s Frau: 20–35 ml/s
Beckenboden-EMG	Aktivität abfallend

Harnröhren- und Beckenbodenmuskulatur, die zu einer mit trichterförmiger Öffnung des Blasenhalses und einem konsekutiven Abfall des Harnröhrenverschlussdrucks führt.

Die simultane Detrusorkontraktion bewirkt einen intravesikalen Druckanstieg, der den Strömungswiderstand

in der Harnröhre (Blasenauslasswiderstand) übersteigt und eine ungestörte Entleerung der Harnblase ermöglicht. Der reine Detrusorkontraktionsdruck (Miktionsdruck – Rektaldruck) liegt bei ungestörten Abflussverhältnissen bei ca. 40 cm H₂O (weiblich) und bei ca. 50 cm H₂O (männlich; ■ Tab. 2.2).

Am Ende der Miktion kontrahieren Harnröhrensphinkter- und Beckenbodenmuskulatur, die Detrusorkontraktion endet und der Blasenauslass wird in seinen Ausgangszustand angehoben und verschlossen. Das ungestörte synerge Zusammenspiel aus urethraler Relaxation und Detrusorkontraktion resultiert in einer restharnfreien Blasenentleerung. Die willkürliche Unterbrechung der



■ **Abb. 2.4** Normale Speicher- und Entleerungsphase. P_{ves} =intravesikaler Druck, P_{ura} =intraurethraler Druck, EMG =Beckenboden, S =Sensibilität, $1. HD$ =1. Harndrang, $1. MV$ =1. Miktionsversuch, $2. MV$ =2. Miktionsversuch, $Stopp$ =willkürliche Miktionsunterbrechung – Halteversuch (Aus Jünemann) [1]

Miktion durch Kontraktion der quergestreiften Sphinktermuskulatur bedingt messtechnisch eine initiale intravesikale Druckerhöhung mit nachfolgendem Druckabfall aufgrund der reflektorischen Aufhebung der Detrusor-kontraktion.

Im Säuglingsalter ist die zentrale Kontrolle des Miktionsreflexes noch nicht ausgereift, die Miktion erfolgt ausschließlich über eine unwillkürliche Reflexentleerung. Das Kind erlernt in der Regel bis zum Schulkindalter (6

Jahre) eine willkürlich kontrollierte und koordinierte Miktion.

Literatur

- 1 Jünemann KP (1992) In: Alken P, Walz PH (Hrsg) Urologie. VCH, Weinheim

Pharmakologie des Harntraktes

C. Hampel und J.W. Thüroff

- 3.1 Einleitung – 18
 - 3.2 Cholinerge Rezeptoren – 18
 - 3.3 Adrenerge Rezeptoren – 21
 - 3.4 Dopaminerge Rezeptoren – 25
 - 3.5 Serotoninerge (5HT-) Rezeptoren – 25
 - 3.6 Purinerge Rezeptoren (P2X, P2Y) – 26
 - 3.7 GABAerge Rezeptoren – 27
 - 3.8 Pharmakologie der Glutaminsäure – 29
 - 3.9 Pharmakologie von Glycin – 29
 - 3.10 Peptiderge Rezeptoren (Opiode, VIP, Substanz P) – 29
 - 3.11 Pharmakologie von Stickstoffmonoxid (NO) – 29
 - 3.12 Pharmakologie der Prostaglandine – 30
 - 3.13 Ionenkanäle (Ca, K) – 30
 - 3.14 Toxikologische Therapieoptionen (Capsaicin, RTX, Botox) – 31
 - 3.15 Muskelrelaxanzien (Vinpocetin, Dicyclomin) – 32
 - 3.16 Östrogene – 32
 - 3.17 Pharmakologie des antidiuretischen Hormons (ADH) – 33
 - 3.18 Zusammenfassung – 33
- Literatur – 36

3.1 Einleitung

Die Darstellung der Pharmakologie des Harntraktes im Rahmen einer Abhandlung über Urodynamik hat mehrere Gründe. So gelingt die Interpretation urodynamischer Kurven nur mit dem Wissen um physiologische Funktionsabläufe und mögliche Krankheitsursachen. Diese sind nur z. T. anatomisch, häufig aber auch neurologisch, zellulärmetabolisch oder rezeptorvermittelt bedingt. Darüber hinaus hat die Pharmakologie bei urodynamischen Spezialuntersuchungen wie z. B. dem Carbachol-Test bereits Einzug in die Funktionsdiagnostik gehalten. Schließlich ist die Behandlung der drangassoziierten Blasenfunktionsstörung bis heute eine pharmakologische Domäne geblieben und ein Blick auf zukünftige pharmakologische Entwicklungen eröffnet auch für die Stressinkontinenz hoffnungsvolle Perspektiven.

Prinzipielle Angriffspunkte einer spezifischen Pharmakotherapie sind die Rezeptoren humoraler (in erster Linie Sexualhormone, aber auch ADH) sowie zentral- und peripherenervöser Regelkreise der Blasenfunktion. Dabei muss nicht nur zwischen sympathischen, parasympathischen und somatischen Afferenzen bzw. Efferenzen unterschieden werden. Den unterschiedlichen Nerventypen werden überdies noch unterschiedliche Neurotransmitter (Noradrenalin, Azetylcholin, GABA, Serotonin, Dopamin, ATP, Substanz P, NO etc.) mit nochmals subtypisierten bzw. subspezialisierten Rezeptoren zugeordnet (■ Tab. 3.1). Beinahe jeder bekannte Rezeptor war oder ist auf der Suche nach pharmakologisch verwertbaren Agonisten und Antagonisten Gegenstand intensiver Forschung. Als Ergebnis gehören z. B. Anticholinergika und Alphaadrenozeptorantagonisten heute zum festen pharmakologischen Repertoire des Urologen.

Weitere pharmakologische Ansätze der Blasenfunktionsbeeinflussung sind Ionenkanäle (K^+ , Ca^{2+}) und Stoffwechsellaskaden (z. B. Neurotransmitter- und Second-messenger-Metabolismus). Substanzen, die mit dieser Zielsetzung entwickelt wurden, wirken in der Regel über die Modifikation der Verfügbarkeit verschiedener physiologischer Mediatoren. Beispiele für nichtrezeptorvermittelt wirkende Pharmaka sind indirekte Parasympathomimetika, trizyklische Antidepressiva, 5α -Reduktaseinhibitoren, Phosphodiesteraseinhibitoren und Kalziumkanalblocker.

Die Auswirkungen der einzelnen Nervensysteme und Hormonregulationen auf die Blasenfunktion ergeben sich aus den physiologischen Anforderungen an eine geordnete Speicher- und Entleerungsphase. In der Speicherphase bleibt der M. detrusor vesicae möglichst lange relaxiert und der Blasenhalshals und der Sphinkter geschlossen, was bei einer normalen Blasencompliance den intravesikalen Druck über eine weite Volumenspanne (funktionel-

le Kapazität) niedrig hält. Erst in der Entleerungsphase kontrahiert der Detrusor vesicae bei gleichzeitiger Relaxation von glattemuskulärem Blasenhalshals und quergestreiftem Sphinkter. In der Folge übersteigt der Intravesikaldruck den Auslasswiderstand und der Harnfluss setzt bis zur physiologischerweise restharnfreien Blasenentleerung ein.

Der parasympathische Plexus pelvici beeinflusst die Blasenfunktion über exzitatorische (purinerge und cholinerge) Impulse auf den Detrusor vesicae und inhibitorische (stickoxidvermittelte) Impulse auf die Harnröhre. Vom sympathischen N. hypogastricus sind adrenerge Stimuli des Blasenhalshalses und der Urethra sowie hemmende Einflüsse auf die parasympathischen Ganglien und den M. detrusor vesicae selbst bekannt. Zielorgan des somatischen N. pudendus ist der quergestreifte Harnröhrensphinkter.

Sensible Afferenzen von der Blase zum ZNS sind entscheidend für die Einleitung des Miktionsreflexes und werden über myelinisierte (schnelle) A δ - und nicht myelinisierte (langsame) C-Fasern des Plexus pelvici zum Sakralmark geleitet. Afferente Nerven übermitteln Impulse von Druck-, Volumen- und Schmerzrezeptoren vom Urothel und der Muskulatur. Insbesondere innerhalb des Urothels reagieren die Nervenendigungen auf urothelial freigesetzte Neurotransmitter wie Stickoxid (NO), ATP oder Prostaglandine. Während A δ -Fasern vornehmlich Impulse von Dehnungsrezeptoren weiterleiten und damit für die Vermittlung eines Blasenfüllungsgefühls verantwortlich sind, scheinen C-Fasern – obwohl normalerweise mit Mechanorezeptoren verkoppelt – auch toxische Reize weiterzuleiten und die Schmerz Wahrnehmung zu vermitteln.

Zwar ist die Basis der Blasenspeicher- und -entleerungsfunktion der spinale Reflexbogen aus afferenten Blasenfüllungsreizen und efferenten vegetativen und somatischen Impulsen, jedoch unterliegt dieser Reflexbogen mannigfaltigen Modulationen durch übergeordnete Zentren des ZNS (■ Abb. 3.1). Das im Hirnstamm lokalisierte pontine Miktionszentrum wirkt vorwiegend inhibitorisch auf den Miktionsreflex, wird aber seinerseits von höheren Zentren des Zwischenhirns und des Kortex beeinflusst. Erst das Zusammenspiel sämtlicher zentraler Steuerungsregionen ermöglicht die willkürliche Miktionskontrolle. Bei den zentralen Steuerungsprozessen der Blasenfunktion spielen eine Reihe von Neurotransmittern eine Rolle, die nach ihrem inhibitorischen oder exzitatorischen Hauptcharakter unterteilt werden können (■ Tab. 3.2).

3.2 Cholinerge Rezeptoren

Antagonisten muskarinischer Azetylcholinrezeptoren sind die am häufigsten verordneten Substanzen zur Be-

Tab. 3.1 Neurotransmitter und Rezeptoren der drei den Harntrakt innervierenden Nervensysteme

Nervensystem	Spinalsegmente	Neurotransmitter	Rezeptoren
Sympathisch (N. hypogastricus)	L1–L3	Azetylcholin (präganglionär) Noradrenalin (postganglionär)	Nikotinische Rezeptoren, α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , β_2 , β_3
Parasympathisch (N. pelvicus)	S2–S4	Azetylcholin ATP	Muskarinische Rezeptoren (M_2 , M_3), P2X, P2Y
Somatisch (N. pudendus)	S2–S4	Azetylcholin	Nikotinische Rezeptoren

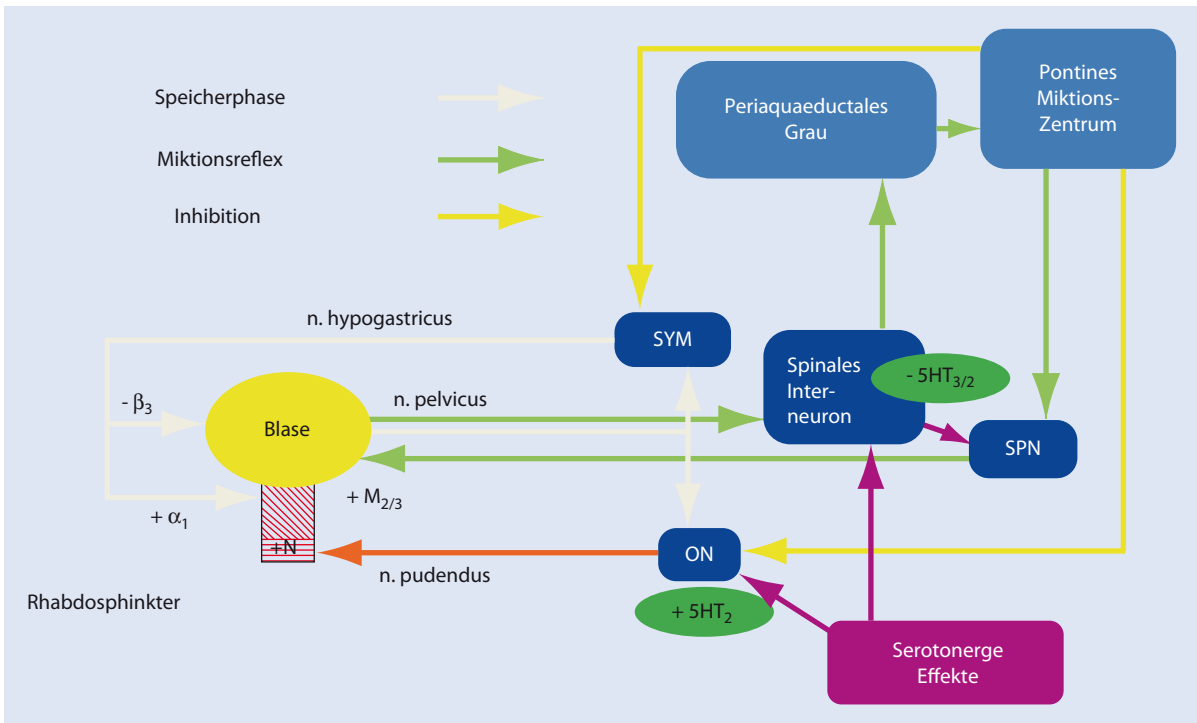


Abb. 3.1 Steuerung des Miktionsreflexes und der Speicherphase über zentralnervöse, sympathische, parasympathische und somatische Neurone, deren Neurotransmitter und deren Rezeptoren

Tab. 3.2 Inhibitorische und exzitatorische zentralnervöse Neurotransmitter

Zentrale Neurotransmitter	
Inhibitorische	Exzitatorische
Noradrenalin	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
Glutaminsäure	Opiode
Substanz P	Gammaaminobuttersäure (GABA)
ATP	Glycin
Dopamin	Dopamin
Azetylcholin	

handlung des hyperaktiven Detrusor vesicae. Sie wirken über eine postsynaptische Rezeptorblockade. Muskarinische Rezeptoren gehören wie auch die Adrenozeptoren zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Zellmembranrezeptoren (Abb. 3.2).

Bisher wurden 5 verschiedene Subtypen (M_1 – M_5) identifiziert, deren mRNS-Transkripte von 5 verschiedenen Genen kodiert sind. Alle 5 Isoformen sind nicht nur molekularbiologisch, sondern auch pharmakologisch distinkt. Während die Signalpropagation bei den Isoformen M_1 , M_3 , und M_5 über die membranständige Phospholipase C zur Freisetzung der intrazellulären Second messenger Diacylglycerin und Inositoltriphosphat sowie zur Mobilisierung intrazellulären Kalziums führt, inhibiert die Aktivierung der Subtypen M_2 und M_4 die zytoplasmatische Adenylatzyklase mit konsekutiver Verknappung

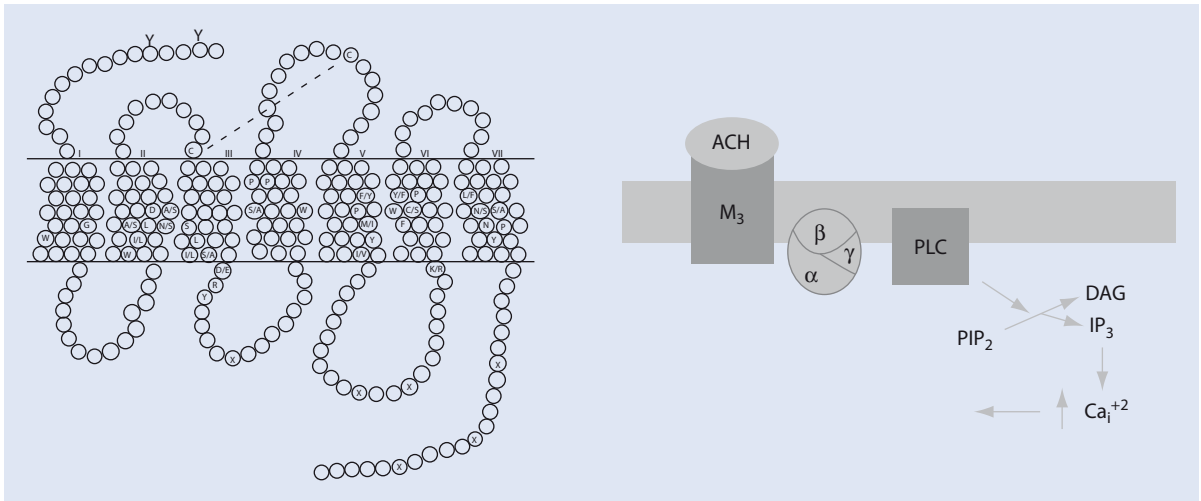


Abb. 3.2 Schematische Darstellung der Sekundärstruktur eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors mit 7 transmembranösen Domänen und je drei intra- und extrazellulären Schleifen. Der Neurotransmitter bindet zwischen dem N-terminalen extrazellulären Ende und der ersten extrazellulären Schleife [4]. Beim M_3 -Muskarinrezeptor (M_3) bewirkt die Acetylcholinbindung (ACh) eine G-Protein-vermittelte Aktivierung der Phospholipase C (PLC) mit konsekutiver Freisetzung der Second-messenger Diacylglycerin (DAG) und Inositoltriphosphat (IP_3) und Mobilisierung intrazellulärer Kalziumdepots des sarkoplasmatischen Retikulums, was zur glattmuskulären Kontraktion führt [13]

des cAMP-Angebotes. Über eine zusätzliche Hemmung ATP-abhängiger Kaliumkanäle durch Diacylglycerin-vermittelte Aktivierung der Proteinkinase C wird bei Muskarinrezeptoren ebenfalls spekuliert [1].

Auf menschlichen Detrusorzellen wurden Muskarinrezeptoren vom Typ M_2 (80%) und M_3 (20%) nachgewiesen, von denen aber nur die M_3 -Isoformen für die Kontraktion des M. detrusor vesicae unmittelbar verantwortlich sind. Die Aufgabe der M_2 -Subtypen könnte in einer Verstärkung der M_3 -induzierten Kontraktion des Detrusor vesicae über die Hemmung inhibitorischer betaadrenerger Impulse (Adenylatzyklaseinhibition), Kaliumkanalblockade (s. o.) oder Aktivierung unspezifischer Kationenkanäle bestehen [14].

Präsynaptische Muskarinrezeptoren auf den cholinergen terminalen Nervenenden stimulieren (M_1) oder inhibieren (M_2/M_4) die Freisetzung von Acetylcholin. Wahrscheinlich erfolgt die Aktivierung der M_2/M_4 -Rezeptoren im Sinne eines Autofeedbackmechanismus durch kurzanhaltende niederfrequente Nervenaktivität wie sie während der Speicherphase der Blase zu beobachten ist. Dadurch wird eine vorzeitige Blasenkontraktion verhindert. Hochfrequente langanhaltende Nervenaktivität wie bei der eingeleiteten Miktion führt vermutlich zur Aktivierung der präsynaptischen M_1 -Rezeptoren, wodurch die Expulsivkraft der Kontraktion unterstützt wird [32].

Im ZNS modulieren muskarinische Acetylcholinrezeptoren die nikotinische Impulspropagation.

Pharmakologisch werden muskarinische Rezeptoren direkt und indirekt, agonistisch und antagonistisch beeinflusst. Direkte Rezeptoragonisten (**Carbachol**, **Betha-**

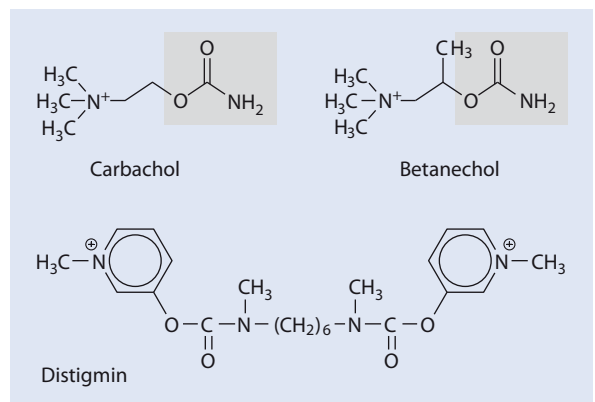
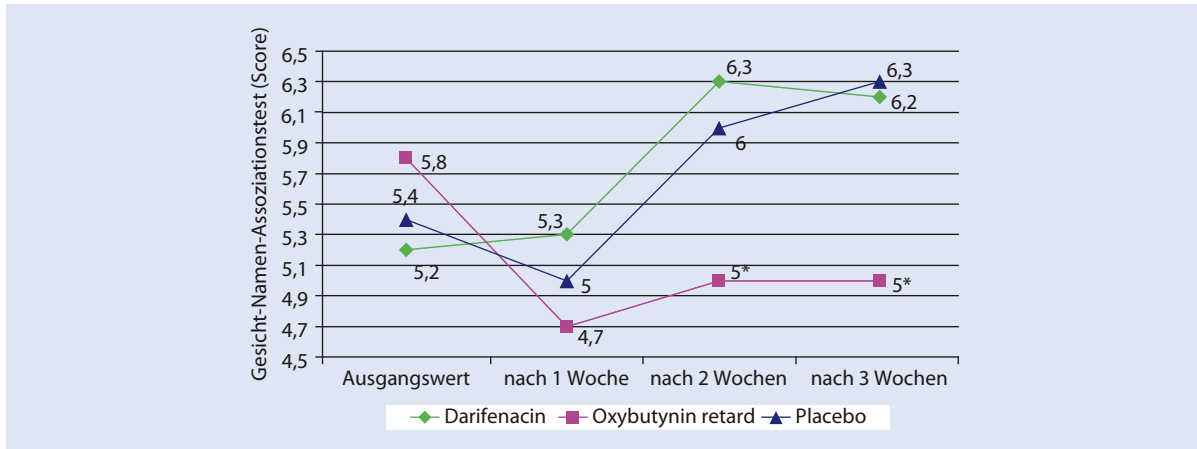


Abb. 3.3 Direkte Parasympathomimetika (die Muskarinrezeptoragonisten Carbachol und Betanecol) und indirekte Parasympathomimetika (Cholinesteraseinhibitor Distigmin)

nechol) kommen bei der Therapie der hypokontraktilen Blase zum Einsatz (Carbacholtest). Alternativ zu direkten Parasympathomimetika können auch indirekte Parasympathomimetika angewandt werden, welche über eine Hemmung der Cholinesterase zu einer perpetuiert hohen Acetylcholinkonzentration im synaptischen Spalt führen. **Distigminbromid** ist die im deutschen Sprachraum meistgenutzte Substanz dieser Klasse (Abb. 3.3).

Klassische unspezifische direkte Rezeptorantagonisten wie Atropin werden zur Behandlung der hyperaktiven Blase wegen ihrer hohen Nebenwirkungsrate (vor allem Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen und Obstipation) nicht mehr eingesetzt, seit neue Substanzen,



■ **Abb. 3.4** Kognitive Beeinträchtigung im Gesicht-Namen-Assoziationstest bei gesunden älteren Testpersonen (>65 Jahre) nach der Einnahme von Placebo, Oxybutynin retard oder Darifenacin (* $p < 0,05$)

insbesondere in retardierter pharmakologischer Formulierung, bei äquivalenter Potenz mit einem deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofil aufwarten. **Tolterodin** scheint in diesem Zusammenhang eine Blasen selektivität aufzuweisen. Die Affinität zu muskarinischen Blasenrezeptoren ist ähnlich wie bei Oxybutynin, jedoch zeigt Tolterodin im Vergleich zu Oxybutynin eine achtfach niedrigere Affinität zu M_3 -Rezeptoren der Meerschweinchenspeicheldrüse [15]. Obwohl **Trospiumchlorid** keine Rezeptorspezifität aufweist, kann es aufgrund seiner quarternären Aminstruktur die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Es zeigt sich außerdem bei äquipotenter Inhibition der Blasenhyperaktivität bezüglich zentralnervöser Nebenwirkungen (Konzentrationschwäche, Müdigkeit, EEG-Veränderungen) den tertiären Aminen Oxybutynin und Tolterodin überlegen [9].

Unabhängbare Voraussetzungen einer objektiven komparativen Bewertung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen verschiedener Antimuskarinika sind allerdings direkte Vergleichsstudien. Erfolgs- und Nebenwirkungsraten unterliegen nämlich einer substanziellen Beeinflussung durch Ausgangswerte, Definitionen, verwendete Messinstrumente und Protokolldesign der jeweiligen Studie, und diese können von Studie zu Studie erheblich variieren.

Im Senium steigt die Inzidenz der Dranginkontinenz gleichermaßen kontinuierlich, wie kognitive Fähigkeiten nachlassen. Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen sind daher in dieser Patientengruppe eine besonders belastende und M_1 -Rezeptor-vermittelte Antimuskarinika-Nebenwirkung. Für das M_3 -subselektive Antimuskarinikum **Darifenacin** konnte in kognitiven klinischen Studien gezeigt werden, dass ältere Probanden mit dem Medikament nicht mehr ZNS-Nebenwirkungen aufwiesen als Testpersonen mit Placebo. Im Gegensatz dazu

wurden Konzentrationsfähigkeit und Merkfähigkeit im Gesichts-Namen-Assoziationstest durch die Einnahme von retardiertem Oxybutynin reversibel aber erheblich beeinträchtigt [18]. Die beobachtete Verringerung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde von den Probanden selbst nicht wahrgenommen und entsprach einer ZNS-Alterung um 10 Jahre (■ Abb. 3.4). Da die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit dem Alter ebenfalls zunimmt [22], ist keinesfalls sicher, dass eine quarternäre und damit polare Ammoniumverbindung wie das rezeptorunspezifische Antimuskarinikum Trospiumchlorid auch beim alten Menschen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Inwieweit sich diese pharmakologischen Verträglichkeitsvorteile eines rezeptorsubselektiven Antimuskarinikums auch in eine verbesserte Patientencompliance und -zufriedenheit umsetzen lassen, muss der klinische Routineinsatz des 2005 zugelassenen Präparates erweisen. Insbesondere kann in künftigen Phase-III-Studien bei Risikopopulationen wie Alten und Gebrechlichen (>75 Jahre), aber auch bei Kindern, welche im Lernprozess besonderen kognitiven Belastungssituationen ausgesetzt sind, auf die Testung kognitiver Leistungen wie Konzentrations- und Merkfähigkeit nicht mehr verzichtet werden (das alleinige Erfragen unspezifischer ZNS-Nebenwirkungen wie Verwirrtheit oder Benommenheit reicht diesbezüglich nicht aus, ► Kap. 5.5).

3.3 Adrenerge Rezeptoren

Von den vielfältigen molekularbiologisch und pharmakologisch zu differenzierenden Adrenozeptorsubtypen findet man im menschlichen Harntrakt vorwiegend α_1 -, α_2 - und β_3 -Rezeptoren. β_2 - und β_3 -Adrenozeptoren (AR)